

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**N a u n o v e e**

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, od 24.12. 2015.g. odre ena je Komisija u sastavu:

Prof. dr Dragana Jani

Prof. dr Marija Luka

Prof. dr Aleksandra Bregun Doronjski, Medicinski fakultet Novi Sad

za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom „**ANALIZA PRIMENE METODE** **“KONTAKT KOŽA-NA-KOŽU” IZME U MAJKE I NOVORO EN ETA**”, kandidata Prim mr sci med. dr Milice Rankovi Janevski, specijaliste pedijatra – neonatologa, direktora Instituta za neonatologiju u Beogradu. Mentor doktorske disertacije je Prof.dr Svjetlana Maglajli - uki .

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

## **I Z V E Š T A J**

### ***A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije***

Doktorska disertacija kandidata Prim mr sci med dr Milice Rankovi Janevski „ANALIZA PRIMENE METODE “KONTAKT KOŽA-NA-KOŽU” IZME U MAJKE I NOVORO EN ETA je napisana na 109 kucanih stranica“ je sa 39 tabela i 34 grafikona, kao i pregledom koriš ene literature (124 citirani literaturni izvor). Sastoji se iz 7 poglavlja (Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura), a sadrži podatke o Komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skra enica, biografiju kandidata i priloge.

U **Uvodu** (24 stranice) je dat detaljan pregled osnovnih podataka iz literature o novorođenadi male telesne mase (MTM) na rođenju, tj. novorođenadi sa telesnom masom na rođenju ispod 2500 gr, bez obzira na gestacionu dob. Jasno su definisana novorođenad rođena pre termina i novorođenad sa intrauterinom restrikcijom rasta (IUGR), kao i statistička kategorija odnosa telesne mase na rođenju i gestacione dobi (AGA, engl. appropriate for gestational age – odgovarajuće mase za gestacionu dob, SGA, engl. small for gestational age – mala za gestacionu dob i LGA, engl. large for gestational age – velika za gestacionu dob), pri čemu je istaknut značaj uvođenja Globalne reference za procenu fetalne težine i težine na rođenju, lako adaptabilne za svaku populaciju, koja omogućava precizniju procenu stanja rasta ploda i novorođeneta.

Koncizno je iznesen rizik, struktura morbiditeta i mortaliteta novorođenadi MTM, kao i značaj adekvatnog tretmana ove novorođenadi u funkciji kadra i opreme, pri čemu je istaknuta važnost specifičnih vidova neonatalne nege, posebno primene metode poznate kao Kangaroo Mother Care (KMC) tj. “kontakt koža-na-kožu”(KKK), usmerene prvenstveno na prevenciju i smanjenje posledica odvajanja majke i novorođeneta.

Kangaroo Mother Care je standardizovan, na protokolu zasnovan sistem nege novorođenadi MTM na rođenju, čiji je osnov “kontakt koža-na-kožu” između majke i novorođeneta, a zaštitni znak je kengur pozicija (KP). Sa mnogo važnih i interesantnih detalja je prikazan istorijat KMC (nastao 1978.g. u Instituto Materno Infantil, Bogota, Kolumbija, dr Edgar Rey Sanabria). Ovaj program, zasnovan na četiri osnovna principa (kengur pozicija, isključivo prirodna ishrana, rani otpust iz bolnice, redovne kontrole) je doživeo širu afirmaciju, kako u nerazvijenim, tako i razvijenim zemljama, a potom i brojne modifikacije. U daljem tekstu disertacije je iznesena terminologija, klasifikacija (u zavisnosti od kriterijuma), tehnika primene (kontinuirana i intermitentna) ovog sistema nege novorođenadi MTM, sa svim prednostima i ograničenjima (npr. neohodnost medicinskog zbrinjavanja). Veoma sistematično i dokumentovano je prikazana fiziološka osnova KKK metode i efekti njene primene na dužinu hospitalizacije, mortalitet, zastupljenost prirodne ishrane, napredovanje, uсталost bolničkih infekcija, stabilnost fizioloških parametara, razvojne efekte, te afektivnu vezanost majke i novorođeneta.

Sa posebnom pažnjom i dokumentovano je dat pregled najnovijih podataka o prevremenom porođaju koji je stresan događaj kako za novorođene, tako i za roditelje, o čemu su nastupili merenja intenziteta stresa određenim nivoa kortizola u funkciji antenatalne kortikosteroidne terapije, fluktuacije tokom dana i maturacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne

osovine malog bi a, kao i skoro redovne pojavu depresije i anksioznosti kod majki prevremeno ro ene dece.

**Ciljevi istraživanja** (2 stranice) su jasno formulisani i podrazumevaju da se kod dece sa MTM na ro enju ispita uticaj primene metode “kontakt koža-na-kožu” kasnog tipa u odnosu na:

1. procenu napredovanja u telesnoj masi (TM), porasta telesne dužine (TD), porasta obima glave (OG), u estalosti teških bolni kih infekcija, dužine hospitalizacije i zastupljenosti prirodne ishrane (dojenja) u pore enju sa standardnom negom
2. procenu nivoa stresa odre ivanjem nivoa salivarnog kortizola kod majke i novoro en eta pre i nakon primene prve i pre i nakon primene pete seanse “kontakt koža-na-kožu”
3. procenu stepena depresivnosti i anksioznosti majke, odnosa sa roditeljima i trauma u detinjstvu, analizom odgovaraju ih psiholoških upitnika pre i po završetku primene metode “kontakt koža-na-kožu”

**Materijal i metode** (7 stranica) omogu avaju dobro razumevanje i evaluaciju ispitivanja koje je sprovedeno kao prospektivna studija u Institutu za neonatologiju u Beogradu, u periodu od aprila 2013. do jula 2014.g. Studija je odobrena od strane Eti kog komiteta Instituta za neonatologiju 2013.g. (Odluka br 1482/3).

Precizno su navedeni detalji izbora ispitanika (MTM na ro enju, relativno stabilno opšte stanje novoro en eta, te odsustvo: kongenitalnih anomalija, poreme aja svesti, težih neuroloških ošte enja, kao i th hormonima, sedativima, antikonvulzivima i analgeticima). Uz detaljno obrazloženje (usmeno i pismeno) o planiranoj klini koj studiji, majke novoro ene dece su potpisale saglasnost za u eš e u istraživanju.

U navedenom periodu u studiju su uklju ena novoro en ad MTM na ro enju, po redosledu prijema, a po inicijalnoj stabilizaciji klini kog stanja. Na osnovu mogu nosti primene metode “kontakt koža-na-kožu” (majka hospitalizovana uz novoro en e ili je u mogu nosti da svakodnevno bude prisutna u Institutu), 200 novoro en adi uklju ene u studiju su razvrstana u 2 grupe, od po 100: u prvu grupu su razvrstana novoro en ad kod koje je primenjivan kasni intermitentni KKK metod (nakon 24 h, svakog dana, jednom dnevno u trajanju 2 h, uvek u isto vreme, od 10-12 asova, u 5 konsektivnih KKK seansi), a u drugu,

novorođenad kod koje je primenjivana standardna nega (SN). Seanse KKK su se obavljale u kabinetima za KMC Instituta za neonatologiju.

Detaljno je opisana metodologija ispitivanja koja podrazumeva sledeće instrumente merenja:

- Osnovni demografski parametri (TM u gramima, TD i OG u centrimetrima, Apgar skor izražen kao broj, gestacija izražena u nedeljama tj. gn i pol)

Telesna masa je merena pri prijemu u Institut, a potom svakodnevno na mehaničkim vagama opsega od 100 gr do 10 kg sa preciznošću od 5 gr i klasom tačnosti III. U KKK grupi, TM je posebno registrovana u 5 vremena (pri prijemu, pre prve i posle pete primene KKK, u uzrastu od 40 gn i pri otpustu) dok je u SN grupi novorođenadi TM posebno registrovana u 3 vremena (pri prijemu, u uzrastu od 40 gn i pri otpustu). U SN grupi, radi poredjenja sa napredovanjem tokom same primene KKK metode, primenjen je matematički model aproksimacije na osnovu izražene srednje vrednosti uzrasta pri primeni KKK metode u KKK grupi. Telesna dužina je merena infantometrima opsega merenja od 33 do 100 cm, sa preciznošću od 1 mm, OG je meren po utvrđenoj proceduri kao okcipitofrontalna cirkumferencija, kranijometrom opsega merenja od 1 do 100 cm, sa preciznošću od 1 mm. U KKK grupi TD i OG su registrovani u 5 vremena (pri prijemu, pre prve i posle pete KKK seanse, sa 40 gn i na otpustu), a u SN grupi u 2 vremena (pri prijemu i pri otpustu). Ponderalni indeks (PI), kao stepen uhranjenosti na prijemu, je izražavan na osnovu formule  $PI = (TM \text{ na rođenju} \times 100) / (TD \text{ na rođenju})$ , a indeks telesne mase (Body Mass Index, BMI) kao izraz stepena uhranjenosti na otpustu, je izražavan na osnovu formule  $BMI = (TM \text{ na otpustu} / 1000) / (TD \text{ na otpustu} / 100)^2$ . U stalost bolničkih infekcija je evidentirana od primene KKK do otpusta, a kao teške infekcije su smatrane sepsa, meningitis i pneumonija, kao i ostale infekcije praćene značajnim pogoršanjem kliničkog stanja. Dužina hospitalizacije je izražena u danima. Uspešnost prirodne ishrane (dojenja) je klasifikovana u četiri kategorije: odsutna, prisutna (ishrana mlekom sopstvene majke do 35%), pretežno prirodna (ishrana mlekom sopstvene majke preko 70%) i potpuna (ekskluzivno prirodna ishrana mlekom sopstvene majke)

- Kortizol je određivan neinvazivnom metodom, iz uzorka salive samo u KKK grupi, kod 35 parova majki i njihove novorođenadi, pre i nakon prve KKK seanse, te pre i nakon pete KKK seanse.

Saliavarni kortizol je odreivan kvantitativnim ELISA testom (Salimetrics, LCC, State College, PA, USA) sa visokom osetljivoš u ( 0,0828 nmol/L). Uzorak salive je uziman pomo u “eye sponge”, hidroceluloznog mikro sun era sa velikom mogu noš u apsorpcije i ponovnog otpuštanja salive, bez prethodne primene preparata za stimulaciju salive. Jedan sat pre uzimanja salive novoro en e nije hranjeno, a majka nije konzumirala hranu, kofein i nikotin. Uzorkovanje je vršeno na na in preporu en od proizvo a a, od strane uvek iste, obu ene medicinske sestre.

- Kod majki iz KKK grupe su sprovedena psihološka testiranja, pomo u 4 upitnika samoprocene, pre i nakon primene KKK metode.

Analizirani su *depresivnost* (Bekov inventar depresivnosti, Beck Depression Inventory, BDI II, koji sadrži 21 stavku i meri stepen depresivnosti skalom koja ima visoku internu konzistenciju i test-retest pouzdanost za period od nedelju dana), *anksioznost* (Bekov inventar anksioznosti, Beck Anxiety Inventory, BIA, dizajniran za procenu i merenje klini ke anksioznosti tako da su minimizirana preklapanja izme u skale depresivnosti i anksioznosti, sa visokim stepenom pouzdanosti), *odnos sa roditeljima* (primenom upitnika odnosa sa roditeljima, Parental Bonding Instrument, BPI, koji sa dobrom pouzdanoš u i validnoš u meri kvalitet emotive veze sa oba roditelja, odvojeno, na osnovu se anja tokom prvih šesnaest godina života) i *procena trauma u detinjstvu* (eventualno zlostavljanje i zanemarivanje u detinjstvu primenom Upitnika za procenu trauma u detinjstvu, Childhood Trauma Questionnaire, CTQ, koji je dizajniran kao skrining metoda za detekciju zlostavljanja i zanemarivanja u detinjstvu, koji meri stepen fizi kog, emocionalnog i seksualnog zlostavljanja, te stepen fizi kog i emocionalnog zanemarivanja). Rezultati testova su tuma eni uz pomo klini kog psihologa.

U poslednjem segmentu ovog poglavlja dati su precizni podaci o primenjenim statisti kim metodama: za statisti ku analizu je koriš en IBM SPSS statisti ki softver (SPSS for Windows, release 21.0. SPSS, Chicago, Illinois, 2012). Opis obeležja je vršen raspodelama u estalosti i odgovaraju im statisti kim merama. Razlike izmedju grupa za kvalitativne varijable su testirane Hi kvadrat testom, a za kvantitativne koriš enjem t-testa ili Man-Vitnijevog U testa. Za testiranje promene vrednosti kvantitativnih varijabli je koriš en Vilkoksonov test ekvivalentnih parova, a ANOVA za ponavljana merenja koriš ena je za testiranje promene vrednosti kvantitativnih varijabli po ispitivanim grupama. Statisti ka zna ajnost je definisana na nivou verovatno e 0,05.

**Rezultati** (37 stranica) pregledno i dokumentovano su predstavljani tekstualno i grafički (39 tabela i 34 grafikona) u sedam odvojenih i tematski organizovanih celina (demografski podaci, analiza napredovanja u ispitivanim grupama, uestalost bolničkih infekcija, dužina hospitalizacije, zastupljenost prirodne ishrane, analiza salivarnog kortizola i analiza psiholoških upitnika pri primeni KKK) u skladu sa postavljenim istraživačkim ciljevima disertacije.

**Diskusija** (21 stranica) daje sveobuhvatan osvrt na dobijene rezultate, pri čemu su rezultati korektno osvetljeni sa aspekta relevantnih saznanja iz literature, a jasno su iznesene pretpostavke o njihovom značenju.

**Zaključci** (4 stranice) proizilaze iz rezultata rada, u skladu sa postavljenim ciljevima i podstiču dalja istraživanja. Na osnovu sprovedene analize primene metode "kontakt koža-na-kožu" (KKK) kasnog tipa između majke i novorođeneta, izvedeni su zaključci:

- Primena KKK metode kasnog tipa u trajanju od 2 sata tokom 5 uzastopnih dana, je povezana sa boljim napredovanjem u telesnoj masi u periodu primene metode, a do kraja hospitalizacije boljim napredovanjem u telesnoj masi, većim porastom telesne dužine i obima glave, manjom uestalošću u bolničkih infekcija i većom zastupljenošću u prirodne ishrane
- Stanje uhranjenosti, određeno indeksom telesne mase na otpustu i dužina hospitalizacije, su bez razlike pri primeni standardne nege ili KKK metode, a potpuni izostanak prirodne ishrane je više zastupljen pri primeni standardne nege
- Na osnovu koncentracije salivarnog kortizola (biomarker stresa) tokom primene KKK metode, kod majki je utvrđeno smanjenje stresa, a ponavljanom primenom KKK metode nivo stresa kod majki opada
- Uticaj primene KKK metode na nivo stresa novorođeneta ne može biti pouzdano procenjen na osnovu promene vrednosti salivarnog kortizola, jer su promene ovih vrednosti nekonzistentne, mada je pad salivarnog kortizola registrovan kod većeg broja novorođenadi nakon pete KKK seanse
- Primena KKK metode kod majki dovodi do smanjenja stepena depresivnosti i anksioznosti

- Iskustva iz porodice porekla, odnos sa roditeljima, te trauma u detinjstvu su povezani sa pojavom depresivnih i anksioznih poremećaja
- Najzastupljeniji roditeljski stil iz porodice porekla i oca i majke je optimalni
- Roditeljski stil “bezosećajna” kontrola iz porodice porekla je povezan sa poremećajima raspoloženja
- Roditeljski stil majke “bezosećajna” kontrola je povezan sa pojavom depresivnosti, dok je isti roditeljski stil oca, a posebno majke, povezan sa pojavom anksioznosti
- Pri proceni trauma u detinjstvu, primena KKK metode je uticala na bolju samoprocenu majki u kategoriji emocionalnog zanemarivanja

**Literatura** je pravilno citirana i sadži 124 citirana literaturna izvora

### ***B. Kratak opis postignutih rezultata***

Ispitivano je 200 novorođenadi male telesne mase na rođenju, 50,5% muškog i 49,5% ženskog pola, zastupljenost blizanaca 35,5%, gestacione dobi 30,83 $\pm$ 2,19 gn (24-37), telesne mase na rođenju (TM) 1468 $\pm$ 337,01 g (710-2450), telesne dužine (TD) 40,37 $\pm$ 3,09 cm (32,0-48,0), obima glave (OG) 28,21 $\pm$ 2,04 cm (22,5-33,5), Apgar skora (AS) u 1.min 6,12 $\pm$ 1,75 (1-9), AS u 5.min 7,05 $\pm$ 1,30 (2-9), Ponderalni indeks (PI) 2,18 $\pm$ 0,28. Novorođenad je podeljena u 2 grupe (po 100 NN). U jednoj grupi je primenjivana KKK metoda nege, a u drugoj standardna nega (SN). Primena metode “kontakt koža-na-kožu” (KKK) je započinjana u uzrastu od 11.-73. dana, sa medijanom od 27 dana. U odnosu na demografske karakteristike nisu nađene statistički značajne razlike između grupa.

Poređenjem TM grupa na otpustu, utvrđeno je da je srednja vrednost TM grupe KKK statistički značajno viša ( $t=2,66$ ;  $p=0,01$ ). Dokazano je i da se grupe različito ponašaju u vremenu: u grupi KKK je dokazan brži porast TM, uz visoku značajnu razliku ( $F=8,816$ ;  $p=0,01$ ). Poređenje napredovanja u TM tokom primene KKK metode je vršeno primenom modela aproksimacije za SN grupu, a u grupi KKK je dokazan veći porast TM, uz visoku značajnu razliku ( $F=7,060$ ;  $p=0,01$ ). Na otpustu je dokazana statistički značajna razlika između grupa u vrednostima TD, koja je viša u KKK grupi ( $t=2,565$ ;  $p=0,01$ ). Dokazano je i da postoji visoko značajna interakcija grupa – vreme: porast TD je veći u KKK grupi ( $F=12,578$ ;  $p=0,01$ ). Statistički visoko značajna razlika je dokazana u srednjim vrednostima OG

na otpustu, koji je statistički značajno veći u KKK grupi ( $t=5,469$ ;  $p < 0,01$ ). Uestalost bolničkih infekcija je niža u KKK grupi u odnosu na grupu SN, a razlika je statistički visoko značajna ( $\chi^2=22,588$ ;  $p < 0,01$ ). Dokazana je statistički visoko značajna razlika u tipu ishrane između grupa ( $\chi^2=25,507$ ;  $p < 0,01$ ), odnosno, prirodna ishrana je zastupljenija u KKK grupi uz visoko značajnu razliku ( $\chi^2=19,792$ ;  $p < 0,01$ ).

Kortizol je određivan kod 35 parova majki i novorođenadi iz KKK grupe. Utvrđeno je kortizol kod majki opada tokom primene KKK metode uz visoko značajnu razliku i nakon 1. ( $z=5,159$ ;  $p < 0,01$ ), i nakon 5. KKK seanse ( $z=5,159$ ;  $p < 0,01$ ). Procentna promena vrednost kortizola iznosi 57,0% tokom 1. KKK seanse, a 52,7% tokom 5. KKK seanse. Analizom promena u vrednostima kortizola kod novorođenadi nije potvrđena značajnost razlika ni tokom 1. ni tokom 5. KKK seanse: kortizol tokom KKK ili raste, ili opada. Tokom 1. KKK seanse dokazan je pad salivarnog kortizola kod 40,0%. A tokom 5. KKK seanse kod 45,7% novorođenadi.

Vrednost Bekovog inventara depresivnosti (BDI) opada tokom primene KKK metode i značajno je niža nakon 5. KKK seanse ( $z=5,057$ ;  $p < 0,01$ ). Analizom kategorija depresivnosti u okviru Bekove skale su uočava da pre primene KKK metode 28,6% majki ima neki od oblika depresivnih poremećaja, dok su oni prisutni u manjem procentu, 21,1%, nakon primene KKK metode, kao što opada i zastupljenost izraženijih oblika depresivnih poremećaja, sa 17,3% na 6,3% nakon KKK. Nakon primene KKK vrednost Bekovog inventara anksioznosti (BIA) opada i razlika je visoko značajna ( $z=5,546$ ;  $p < 0,01$ ). Analizom kategorija anksioznosti u okviru Bekove skale se uočava da su kod 51,6% majki pre primene KKK prisutni oblici anksioznosti teži od minimalnih, a da ovaj procenat opada na 30,3% nakon primene metode, kao i da nakon KKK nema više onih u kategoriji izražene anksioznosti. Analizom upitnika odnosa sa roditeljima se uočava da je najzastupljeniji optimalan roditeljski stil, odnosno kod 56,8% oca i 63,9% majki.

Analizom roditeljskog stila iz primarne porodice i depresivnosti je dokazano da je najviši rang depresivnosti utvrđen kod ispitanica čije su majke imale roditeljski stil "bezosećajna" kontrola pre (H=8,133;  $p < 0,05$ ), ali ne i nakon primene KKK metode. Po pitanju anksioznosti je dokazano da su najviši rang anksioznosti imale ispitanice čiji su oevi imali roditeljski stil "bezosećajna" kontrola pre početka (H=14,003;  $p < 0,01$ ), ali ne i nakon primene KKK. Kada je u pitanju roditeljski stil majke, najviši rang anksioznosti su imale ispitanice čije su majke imale roditeljski stil "bezosećajna" kontrola, i pre (H=12,227;  $p < 0,01$ ) i nakon (H=10,134;  $p < 0,01$ ) primene KKK metode. Analizom Upitnika trauma u



detinjstvu, dokazano je da su majke nakon primene KKK metode imale značajno bolju samoprocenu u kategoriji emocionalnog zanemarivanja ( $t=2,651$ ;  $p=0,01$ ).

### *C. Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature*

Kangaroo Mother Care (KMC) je standardizovan, na protokolu zasnovan, sistem nege novorođene dece MTM, zasnovan na „kontakta koža na kožu“ (KKK) između majke i novorođene. Nastao je u Bogoti, Kolumbija (Rey i Martinez, 1978.g.), kao alternativa konvencionalnom sistemu nege novorođene, usmeren na nisko razvijene zemlje, a sa idejom da se prevaziđe oskudica u medicinskoj opremi (inkubatorima), smanji visoka incidenca bolnih infekcija i napuštanje novorođene dece u porodilištima. Drugi cilj je bio da se osnaži majka/roditelji u postupnom sticanju veština potrebnih za zadovoljavanje svih fizičkih i emocionalnih potreba deteta. Majka predstavlja osnovni izvor toplote, hrane i stimulacije, do punog sazrevanja i adaptacije na uslove spoljne sredine (Rey i sar 1983; Nyquist KH i sar. 2010) Relativno je mali broj radova koji se sveobuhvatno bave ispitivanjem različitih efekata KMC, odnosno KKK na rast i razvoj malog beba.

Od svih studija, obzirom na različite modalitete KMC i heterogenost, rezultate ove studije je najcelishodnije porediti sa metodološki sličnim studijama koje su istraživale intermitentni KMC - KKK, u kojima je KKK metod primenjivan 2 sata, primena po dan nakon 10. dana života i po stabilizaciji kliničkog stanja (Cattaneo A i sar. 1998; Rojas MA i sar. 2003; Boo NY i sar. 2007; Suman RP i sar. 2008; Ghavane S i sar. 2012).

Napredovanje u TM je jedan od osnovnih ishoda od samog početka implementacije KMC metode i stoga je redovno praćeno u većini kliničkih studija. Conde-Agudelo A i sar. 2014. su na osnovu meta analize su pokazali da su novorođena ad kod koje je primenjivan KMC bolje napredovala u TM (na dnevnom i nedeljnom nivou), mada postoji velika heterogenost među uključanim studijama koje su analizirale napredovanje u TM. Saraparast i sar. publikuju rezultate 26 studija vezanih za KMC i navodi pozitivan efekat KMC na napredovanje u TM kod 10,62% pretermijske novorođene. Pozitivne efekte KMC na napredovanje u TM pokazuju Ramanathan K i sar. 2001., Suman RP i sar. 2008., Mohammedzadeh A i sar. 2011., Samra NM i sar. 2013; Jedan od argumenata boljeg napredovanja tokom KMC je i činjenica manjeg utroška energije, koja može biti usmerena na napredovanje i rast (Ali SM i sar. 2009). Ghavane S i sar. 2012. nisu utvrdili razliku u napredovanju u TM između grupa novorođene ad sa KMC i SN, međutim, Bera A i sar.

2014, tako e nisu utvrdili razliku u napredovanju u TM na otpustu izme u novoro en adi MTM sa KMC i SN, ali je visoko statisti ki zna ajna razlika u TM uo ena izme u ovih grupa u uzrastu 3, 6, 9 i 12 meseci, tj deca sa KMC su znatno bolje napredovala u TM. U ovom istraživanju je napredovanje u TM pra eno tokom petodnevnne primene KKK metode, I pokazalo je da je napredovanje u TM bolje u KKK grupi u odnosu na SN grupu, sa statisti ki visoko zna ajnom razlikom. Ovi rezultati su sli ni rezultatima analiziranih studija gde je napredovanje pra eno na dnevnom i nedeljnom nivou. Napredovanje u TM od prijema do otpusta je, tako e statisti ki zna ajno bolje u KKK, nego u SN grupi novoro en adi.

U ovoj studiji je utvr en statisti ki zna ajno ve i porast TD novoro en adi KKK grupe. Na osnovu meta analize Conde-Agudelo A i sar. 2014. su potvrdili da je primena KKK zna ajno povezana sa porastom TD. Bera A i sar. (Acta Pediatr 2014; 103 (6):643-50) u svom ispitivanju 500 novoro en adi MTM na otpustu nisu utvrdili statisti ki zna ajnu razliku u TD izme u grupa KMC i SN, ali su novoro en ad KMC imala zna ajno ve u TD na kontrolnim pregledima sa 3, 6, 9 i 12 meseci. Zna ajno ve i porast TD kod novoro en adi KMC grupe su potvrdili Gathawala G i sar. 2010., te Suman RP i sar. 2008; 45:17-23, dok Tuoni C i sar 2012., nisu utvrdili razliku u indeksima rasta izmedju KMC grupe i grupe na standardnom režimu nege.

Jedan od parametara rasta novoro en eta je i obim glave (OG). U ovoj studiji je obim glave na otpustu statisti ki zna ajno ve i u KKK grupi novoro en adi, nego u grupi novoro en adi sa SN. Do sli nih rezultata u grupi novoro en adi KMC su došli Rojas MA i sar. 2003., Boo NY i sar. 2007., Suman RP i sar. 2008., Gathawala G i sar. 2010., kao i Conde-Agudelo A i sar. 2014.

Analiziran je efekat KMC metode na pojavu teških i bolni kih infekcija. U meta analizi Conde-Agudelo A i sar. 2014. su dokazali da je primena KMC ili KKK povezana sa zna ajnim smanjenjem nozokomijalne i teške infekcije, što su potvrdili Saraparast i sar. 2015. svojom studijom na 2459 novoro en adi i Ali SM i sar. koji su to uo ili još 2009. Charpak N i sar. 2001. nisu potvrdili zna ajnu razliku u u estalosti teških infekcija izme u grupa, ali su infekcije u KMC grupi bile dokumentovano blaže. U ovoj studiji su bolni ke infekcije bile manje zastupljene u KKK grupi u odnosu na SN grupu novoro en adi. Osim brojnih poznatih pozitivnih efekata KMC metode koji posredno mogu imati ulogu u smanjenju morbiditet, veoma važan argument za manju incidencu teških i bolni kih infekcija je da primena KMC metode ini da je novoro en e manje u kontaktu sa medicinskim osobljem, što smanjuje mogućnost prenosa patogena (bez obzira na primenu svih preventivnih i higijenskih mera).

Dužina hospitalizacije je jedan od važnih ishoda analiziranih u studijama o primeni KMC metode. Cattaneo A i sar. 1998., Charpak N i sar. 2001., Ramanathan K i sar. 2001., Ali SM i sar. 2009., Ghavane S i sar. 2012., Conde-Agudelo A i sar. 2014., te Saraparast i sar. 2015., objavljuju podatke o značajnoj skraćenju hospitalizacije novorođenadi kod koje je primenjena KMC metoda. Suman RP i sar. 2008. i Nagai S i sar. 2010., ne nalaze pozitivnu povezanost između KKK metode i dužine hospitalizacije. U ovoj studiji, takođe nije utvrđeno skraćenje hospitalizacije kod novorođenadi KKK grupe. Jedno od mogućih objašnjenja ovog može biti relativno "velika" grupa novorođenadi (uključivana u istraživanje po redosledu prijema) sa TM ispod 2500 gr, dok su mnoge od navedenih studija analizirale uže kategorije iz grupe novorođenadi MTM.

Efekti primene KMC su analizirani i kroz zastupljenost dojenja i zastupljenost ekskluzivnog dojenja. Rezultati ove studije su podudarni rezultatima onih istraživanja koji dokazuju uticaj primene KKK metode na veći u zastupljenost dojenja, odnosno zastupljenost dojenja je značajno veća u KKK nego u SN grupi novorođenadi. U studiji Conde-Agudelo i sar. 2014. objavljuju da su izgledi za dojenje na otpustu i kontrolnom pregledu u uzrastu od sa 3 meseca bili značajno veći u grupi KKK novorođenadi, međutim, izgledi za ekskluzivno dojenje na otpustu, koji su bili značajno veći u KKK grupi, nisu potvrđeni na kontrolnim pregledima u uzrastu od 3 i 6 meseci. Rezultati brojnih studija potvrđuju pozitivno dejstvo primene KMC metode na zastupljenost dojenja: Ramanathan K i sar. 2001., Rojas MA i sar. 2003., Suman RP i sar. 2008., Ali SM i sar. 2009., Gathawala G i sar. 2010., Heidarzadeh M i sar. 2013. i Saraparast i sar. 2015. Boon NY i sar. 2007. logističkom regresionom analizom je dokazao da su jedini značajni prediktori uspešnog dojenja u vreme otpusta ishrana mlekom sopstvene majke od početka i tokom primene KKK., a da se metoda KKK nije pokazala kao značajan prediktor. Ghavane S i sar. 2012. navode dokaze da nije potvrđena razlika u zastupljenosti dojenja između grupe u kojoj je primenjena KMC metoda u odnosu na grupu sa SN. Značajni su zaključci Komiteta za fetus i novorođenčeta (Pediatrics, 2015.) u kojima se potvrđuje da je primena KKK metode povezana sa poboljšanjem laktogeneze kod majke i dužim trajanjem dojenja. Veoma značajni su pozitivni rezultati ultra rane primene KMC i ekskluzivnog dojenja: Bramson L i sar. 2010. su pokazali da je odnos primene rane KKK metode i ekskluzivnog dojenja "dozno"-zavistan, tj zavisi od dužine KKK seanse, a Acuna-Muga J i sar. 2014. su potvrdili da je laktogeneza, odnosno volumen mleka značajno veći i ukoliko se primenjuje KMC.

Gunau RE i sar. 2004. je, merenjem salivarnog kortizola, publikovao rezultate dugoročnog uticaja bola i stresa kod preterminske novorođenadi na aktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine, i pokazao udruženost nivoa kortizola sa gestacijom,

oksigenoterapijom i dužinom ekspozicije bolnim procedurana. Određivanje salivarnog kortizola je zahtevalo niz tehničkih rešenja u cilju dobijanja adekvatnih rezultata: Nelson N i sar. 2001., Morelius E i sar. 2005., Morelius E i sar. 2006., Morelius E i sar. 2012., Morelius E i sar. 2014. U ovom istraživanju je ispitivano i stres reduktivno dejstvo KKK metode određivanjem salivarnog kortizola pre i nakon primene KKK metode (ispitana grupa od 35 parova majki i novorođenadi, KKK metoda primenjivana u dužim seansama, kortizol je određivan pre i nakon 1. i pre i nakon 5. KKK seanse. Dobijeni rezultati su slični rezultatima Morelius i sar. 2012., tj. srednje vrednosti salivarnog kortizola majki statistički značajno opadaju i nakon 1. i nakon 5. KKK seanse, međutim, salivarni kortizol kod novorođenadi ili raste ili opada, odnosno opada posle 5. seanse, ali bez statističke značajnosti. Određivanjem koncentracije salivarnog kortizola je dokazano da je za pretermijsku i termijsku novorođenadu stresna situacija i sama promena peleni (Morelius i sar. 2006.) da su novorođenad sa odeljenja intenzivne nege imala više bazalne vrednosti kortizola od zdrave, termijske novorođenadi (Morelius i sar. 2012.), kao i da su vrednosti salivarnog kortizola u funkciji uzrasta novorođeneta (Mitchel AJ i sar. 2013.).

Značaj fizičke i emocionalne bliskosti između roditelja i novorođenadi, posebno pretermijske, tokom lečenja, je od neprocenjive važnosti ne samo za neurorazvojni ishod novorođeneta, već i za psihičku, emocionalnu i socijalnu dobrobit roditelja i kvalitet roditeljstva. Iz tih razloga je potrebno težiti stvaranju uslova za uvođenje koncepta “otvorenih vrata” - nerestriktivnog prisustva roditelja, implementaciji koncepta “Porodično orijentisane nege” i metoda poput KMC, kao i važnost intervencija usmerenih na dobrobit majke, a ne samo novorođeneta (Flacking R i sar. 2013., Benzies KM i sar. 2013.). Holditch-Davis D i sar. 2014. sugerišu da KMC i audio-vizuelno-taktilno-vestibularna (AVTV) stimulacija utiče na brže smanjenje brige o detetu ispoljavaju i pozitivne efekte i na majke i na novorođenadu. U ovoj studiji je dokazano značajno smanjenje stepena depresivnosti i anksioznosti nakon primene KKK seansi. Slične rezultate je objavio Athanasopoulou E i sar. 2014., tj. da je primena KMC metode u korelaciji sa smanjenjem poremećaja raspoloženja majki, poput anksioznosti i depresije. Norouzi F i sar. 2013. su pokazali da primena KKK u toku 30 minuta utiče na smanjenje anksioznosti, ali da je muzika tokom KKK, ostala bez efekta. Lasluk GC i sar. 2013. u svojoj studiji prevremeni porođaj definišu kao traumatičan događaj i dokazuju da je iskustvo traume povezano sa prologiranom neizvesnošću i promenom u očekivanjima vezanim za roditeljsku ulogu. Uočene razlike u rezultatima između autora su najverovatnije posledica različitosti metodoloških pristupa.

Rezultati brojnih istraživanja ukazuju na pravilnost u formiranju roditeljske uloge i karakteristika odnosa roditelj – dete, koji su značajno povezani sa iskustvima iz porodice

porekla (Hoffert C. 2003., Forste R ii Jarvis J 2007.). Parker G i sar. su još 1979. su razvili Parental Bonding Instrument (PBI) kojim je mogu e ispitati kako odre eni stilovi roditeljstva uti u na kvalitet odnosa sa potomstvom. U ovoj studiji je koriš en PBI u analizi iskustva iz porodice porekla i odnosa izme u poreme aja raspoloženja kod majki i roditeljskog stila iz primarne porodice. Dobijeni rezultati upu uju na zna aj roditeljskog stila “bezose ajna” kontrola, kako od strane oca, tako i od strane majke. Rikhye K i sar. 2008. su pokazali da je depresija bila zna ajno više prisutna kod osoba sa pozitivnom istorijom trauma u detinjstvu, a optimalno roditeljstvo je bilo zastupljeno kod ispitanika sa negativnom istorijom trauma u detinjstvu. Shah R i Waller G 2000. su identifikovali zna ajnu povezanost izražene depresije sa prezašti uju im roditeljskim stilom oca, a kao upozoravaju i navode i zanemaruju i roditeljski stil. U ovoj studiji nije dokazana povezanost roditeljskog stila oca “bezose ajna” kontrola i depresivnih simptoma, ali je dokazana povezanost depresivnih simptoma sa ovim roditeljskim stilom majke. Analiza upitnika trauma u detinjstvu i pre i nakon primene KKK je dokazala zna ajnu razliku u dimenziji emocionalno zanemarivanje. Nakon primene KKK majke su imale znatno pozitivniju samoprocenu emocionalnog zanemarivanja, emu je najverovatnije doprinelo smanjenje depresivnosti i anksioznosti nakon primene KKK metode.

#### ***D. Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije***

1. Milica Rankovi Janevski, Ana Djordjevi Vuji i , Svjetlana Maglajli Djuki . SALIVARY CORTISOL AS A BIOMARKER OF STRESS IN MOTHERS AND THEIR LOW BIRTH WEIGHT INFANTS AND SAMPLE COLLECTION CHALLENGES. J Med Biochem. DOI: 10.1515/jomb-2015-0015
2. Djordjevic Vujicic, M. Rankovic Janevski. A SIMPLE METHOD OF SALIVA SPECIMEN COLLECTION FOR CORTISOL DETERMINATION IN NEWBORN INFANTS. 21<sup>st</sup> IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 21-25 June 2105, Paris, France. Journées Internationales de Biologie (JIB), M205, S376.
3. Milica Rankovi Janevski. KANGAROO MOTHER CARE - MESTO METODE U SAVREMENIM USLOVIMA. 2<sup>nd</sup> Congress of Fetal and Neonatal Medicine, November 26-28 2015, Belgrade, Serbia, predavanje po pozivu, Zbornik apstrakta, 2015; 7.

#### ***E. Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)***

Doktorska disertacija “ANALIZA PRIMENE METODE “KONTAKT KOŽA-NA-KOŽU” IZME U MAJKE I NOVORO EN ETA” Prim mr sci med dr Milice Rankovi Janevski, pedijatra-neonatologa Instituta za neonatologiju u Beogradu, obra uje aktuelan problem neonatalnog perioda, posebno dece male telesne mase na ro enju i predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju patofizioloških mehanizama metode “kontakt koža-na-kožu” (KKK) izme u majke i novoro en eta. U našoj zemlji ova metoda je prvi put uvedena u Institutu za neonatologiju u Beogradu 2011.g. i od tada se primenjuje kao intermitentni kasni tip KMC (Kangaroo Mother Care). U svom radu ostavlja mogu nost postojanja niza faktora koji se uklju uju u procese primenom KKK metode, što ukazuje da problem dece male telesne mase na ro enju treba sagledavati kompleksno u me usobnoj povezanosti roditelja i malog bi a. Poseban doprinos predstavlja odre ivanje nivoa salivarnog kortizola kod novoro en adi. Rezultati ove doktroske disertacije, pored potencijalno dijagnosti kog, imaju i važan terapijski doprinos, daju i osnovu za identifikaciju individualnog poreme aja na relaciji roditelji i dete.

Doktorska disertacija je ura ena prema svim principima savremenog nau nog istraživanja, pregledna je, obra uje vrlo aktuelnu temu, a pisana je jasnim jezikom. Metodološki, odli no osmišljena i izvedena, ova disertacija je omogu ila sagledavanje i analizu dobijenih rezultata. injenica da su pra eni parametri sagledani u dinamici procesa KKK, ipak predstavljaju presek trenutnog stanja i jednu ta ku u dinami kom procesu, što otvara široko polje daljeg istraživanja. Prva je ove vrste kod nas, a upore uju i je sa sli nim ispitivanjima u svetu, predstavlja originalan model i jedinstvena je po izboru i obimu procenjivanih ishoda. Metodološki odli no osmišljena i izvedena, ova disertacija je omogu ila sagledavanje i analizu dobijenih rezultata.

Uz adekvatne statisti ke metode, u obradi svojih rezultata (interesantno i znala ki prikazanih) koje tuma i zrelo, ali oprezno, koristila je obimnu, savremenu literaturu. Jezi ko-stilski, tekst je jednostavan i lak. Bez velikih pretenzija, tekst je moderan po koncepciji, zasnovan, uz savremenu literaturu, i na sopstvenom iskustvu.

Zaklju ci proisti u iz sopstvenog rada i podsti u dalje istraživanje u cilju poboljšanja perinatalne zdravstvene zaštite.

Smatramo da doktorska disertacija“ ANALIZA PRIMENE METODE “KONTAKT KOŽA-NA-KOŽU” IZME U MAJKE I NOVORO EN ETA” predstavlja poseban prilog i nauci i struci u sagledavanju kompleksnog problema dece male telesne mase na ro enju, posebno inilaca prognoze, što otvara eventualne mogu nosti tretmana.

Imaju i u vidu izbor teme, na in na koji je disertacija ura ena i njen nau ni doprinos, Komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, da prihvati doktorsku disertaciju “ANALIZA PRIMENE METODE “KONTAKT KOŽA-NA-KOŽU” IZME U MAJKE I NOVORO EN ETA” Prim mr sci med. dr Milice Rankovi Janevski i odobri javnu odbranu.

Mentor

lanovi Komisije

---

Prof. dr Svjetlana Maglajli Djuki

---

Prof. dr Dragana Jani

---

Prof. dr Marija Luka

---

Prof. dr Aleksandra Bregun Doronjski