

ПРИЉЕЖНО		31.03.12	
Бр. у з.	Класа	Служба	Редност
005	4293		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 08.02.2017. године, одлуком бр. IV-03- 133/22, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „ **Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту** “ кандидата др Тање Лазић Митровић у следећем саставу:

1. **проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **проф. др Јасмина Кнежевић**, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
3. **проф. др Младенко Васиљевић**, редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
4. **доц. др Александра Димитријевић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
5. **доц. др Александра Симовић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Тање Лазић Митровић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Тање Лазић Митровић „ Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту “, урађена под менторством Проф. др Жељка Миковића, редовног професора Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, представља оригиналну научну студију која се бави анализом транзиторног периода метаболичке адаптације код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту и анализом утицаја пролазне хипотермије независно или у комбинацији са осталим компонентама неонаталног енергетског троугла на перинатални морбидитет код ове категорије новорођенчади.

Новорођенчад која су била под условима који ограничавају раст интраутерусно, представљају високо ризичну групу и категоришу се као интраутерусни застој у расту (ИУЗР). Инциденца рађања новорођенчади са ИУЗР варира од 3-8% у развијеним и 6-30% у земљама у развоју. Перинатални морбидитет је 4-6 пута већи него у општој популацији, а половина ове деце има трајни неуролошки и/или метаболички морбидитет (коронарна болест, инсулин независни дијабетес, висок серумски холестерол, артеријска хипертензија).

Због особености новорођенчади са ИУЗР, податак да се њихов морбидитет и морталит може превенирати ова група новорођенчади јесте предмет сталног интересовања. Фетални и неонатални период спадају у „критичне временске периоде“ нарочите осетљивости на спољашње утицаје. Све више се предпоставља да се „фетално програмирање метаболизма“ дешава у раном постнаталном периоду.

Продужена фетална хипоксемија и малнутриција, одражава се у раном постнаталном периоду одложеном и отежаном метаболичком адаптацијом и високим морбидитетом

новорођенчади са ИУЗР. Метаболичка адаптација није тако драматична као кардиореспираторна, али је подједнако важна за преживљавање новорођенчета у спољашњој средини. У питању су бројни, међусобно повезани процеси, који се најједноставније приказују неонаталним енергетским троуглом (НЕТ).

Три тачке троугла, нормотермија, нормогликемија, нормоксија, почетне су тачке стабилног НЕТ, добре метаболичке адаптације у транзиторном периоду, који обухвата првих шест до 12 сати након рођења. То није прост временски интервал, већ утиче на перинатални морбидитет и морталитет. Патолошку варијанту НЕТ (3X НЕТ) чине хипотермија, хипогликемија, хипоксија. Они су показатељи немогућности адаптације из феталног статуса трансплацентарног уноса топлоте, глукозе, кисеоника на екстраутерусно окружење. Иницијатори су метаболичко-хормонске каскаде за успостављање нове метаболичке равнотеже. Код фетуса који заостаје у расту, у условима хроничне хипоксемије долази до хипоксије, активирања анаеробног метаболизма, ексцесивне потрошње хранљивих материја, продубљивања ацидозе из чега проистиче карактеристична структура морбидитета и чини их склоним за хипотермију, хипогликемију и хипоксију.

Збрињавање новорођенчади са ИУЗР стоји у основи пирамиде праћења и спречавања касних последица код ове деце. Како се фетус адаптира на сиромашну исхрану „*in utero*“, трајно мењајући свој метаболизам, основни задатак неонатолога јесте откривање и спречавање патолошких стања која продубљују и доводе до лоше метаболичке адаптације у раном неонаталном периоду.

Ова студија је показала да су пролазна хипотермија и лоша метаболичка адаптација уско повезани са патолошким ентитетом ИУЗР, водећи су фактори ризика у транзиторном периоду адаптације и доводе до повећаног морбидитета.

Рана хипотермија и патолошка варијанта неонаталног енергетског троугла могу се користити као прогностички фактори морбидитета код ИУЗР, што представља корак напред у дијагностичко терапијском приступу (правовременог скрининга и спречавања компликација) и доприноси смањењу морбидитета ове високо ризичне групе деце.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed”, „Medline”, „KOBSON”, „SCIndeks”, помоћу следећих кључних речи: *перинатологија, неонатологија, новорођенче, интраутерусни застој у расту, пролазна хипотермија, метаболичка адаптација, транзиторни период, неонатални енергетски троугао, перинатални морбидитет*, није пронађена студија која се бавила таквим испитивањем у нашој земљи.

Студија која је предмет ове дисертације је до сада прва која је обухватила популацију претерминске и терминске новорођенчади са интраутерусним застојем у расту, новооткривене и лечене у ГАК Народни фронт у Београду у периоду 2014. године.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата кандидата прим др Тање Лазић Митровић, „ **Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту**“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Тања П. Лазић Митровић рођена је 01.10.1964. године у Љубовији. Основну школу завршила у Љубовији. Средњу школу завршила у Београду. Носилац Вукове дипломе у основној и средњој школи. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила 1990. године. Специјализацију из педијатрије на Медицинском факултету Универзитета у Београду завршила 2000. године са одличним успехом. Ужу специјализацију из неонатологије уписала на Медицинском факултету Универзитета у Београду и положила усмени субспецијалистички испит 2005. године са оценом десет. На Медицинском факултету Универзитета у Београду 2007. године одбранила рад из уже специјализације под насловом "Морбидитет терминске новорођенчади са интраутерусним застојем у расту" и стекла звање субспецијалисте из неонатологије. Завршила Школу за примену ултразвука на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2002. године, Школу

трансфонтанеларне ехосонографије 2005. године, као и Школу ултразвука у педијатрији УДК Тиршова, Београд 2011. године. Од 2009/2010. године уписала Докторске академске студије из области Хумана репродукција и развој на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Положила завршни докторантски испит 2013. године са оценом десет. Стално запослена у Београду, у ГАК "Народни фронт" на Одељењу неонатологије, а од 2007. године као субспецијалиста неонатолог на месту шефа Одсека неонаталне специјалне неге и патологије.

Према мишљењу Председништва Српског лекарског друштва у Београду 2008. године додељен назив Примаријуса.

Континуирану медицинску едукацију наставља кроз бројне семинаре, симпозијуме и конгресе из области неонатологије и перинатологије, на којима редовно износи резултате свог рада. Била предавач у "Школи родитељства" у ГАК "Народни фронт", а била предавач у "Школи за унапређење репродуктивног здравља и планирање породице".

Члан Српског лекарског друштва и учествује у раду Педијатријске секције, секретар Секције перинатане и неонаталне медицине.

Аутор и коаутор више радова из области педијатрије, неонатологије и перинатологије.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у радовима објављеним у часописима индексираном на SCI листи, чиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. Lazic Mitrovic T, Mikovic Z, Mandic Markovic V, Mihailovic S. Impact of transient period of metabolic adaptation on perinatal asphyxia in neonates with intrauterine growth retardation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 13:1-16. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261106>

2.Lazić Mitrović T, Miković Ž, Mandić V, Hajnal Avramović L, Čećez Đ, Stanimirović A, Janković B. Neonatal Abstinence Syndrome – Diagnostic Dilemmas in the Maternity Ward. Srp Arh Celok Lek. 2015; 143(9-10):573-577. **M23**

3.Lazić Mitrović T, Đukić M, Čutura N, Anđelić S, Ćurković A, Soldo V, Radlović N. Transitory hypothermia as early prognostic factor in term newborns with intrauterine growth retardation. Srp Arh Celok Lek 2010; 138 (9-10): 604-608. **M23**

4.Avramović L, Čutura N, Soldo V, Ćurković A, Lazić Mitrović T. Newborns from deliveries with epidural anesthesia. Srp Arh Celok Lek 2010; 138 (3-4): 192-196. **M23**

5.Čutura N, Soldo V, Ćurković A, Tomović B, Mitrović T. Effects of epidural anesthesia on I and II delivery stage and on a newborn. Vojnosanit Pregl 2009; 66(4): 319-322. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Урађено истраживање, циљеви и примењена методологија су у потпуности у складу са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације.

Докторска дисертација је написана на 150 страна, садржи следећа поглавља: Увод, Хипотеза и циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 28 табела, и 35 графикона.

У поглављу „Литература” цитирано је 143 библиографских јединица.

У **УВОДНОМ ДЕЛУ** су описане актуелне дефиниције, инциденција, особености, етиологија и патофизиологија ИУЗР, морбидитетна структура, метаболичка адаптација новорођенчади са ИУЗР као и пренатална дијагностика плодова са ИУЗР, принципи збрињавања новорођенчади са ИУЗР, превенција најчешћих обољења и прогноза телесног раста и неуролошког развоја.

У делу **ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА** описани су главни циљеви и хипотеза истраживања. Главни циљеви истраживања су били:

1. Испитивање учесталости пролазне хипотермије код новорођенчади са ИУЗР.
2. Упоредна анализа пролазне хипотермије између подгрупа формираних према гестацијској старости и типу застоја у расту.
3. Упоредивање фреквенција компоненти неонаталног енергетског троугла (хипоксије, хипогликемије) између студијске и контролне групе новорођенчади, у транзиторном периоду метаболичке адаптације.
4. Упоредивање учесталости патолошког, нестабилног и стабилног неонаталног енергетског троугла у транзиторном периоду метаболичке адаптације.
5. Упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања карактеристичних за новорођенчад са ИУЗР, између студијске и контролне групе у перинаталном периоду.
6. Испитивање утицаја пролазне хипотермије и утицаја патолошког НЕТ на најчешћа морбидитетна стања код новорођенчади са ИУЗР.

Постављене су следеће хипотезе:

1. Постоји статистички значајно повећана учесталост пролазне хипотермије код новорођенчади са ИУЗР.
2. У подгрупи предтерминске новорођенчади и подгрупи са асиметричним ИУЗР статистички значајно је повећана учесталост ране хипотермије.
3. Постоји статистички значајно повећана учесталост хипоксије и хипогликемије у студијској у односу на контролну групу у транзиторном периоду метаболичке адаптације.
4. Постоји статистички значајно повећана учесталост патолошког и нестабилног НЕТ у односу на стабилан НЕТ у транзиторном периоду метаболичке адаптације код новорођенчади са ИУЗР.

5. Код пацијената у студијској групи статистички значајно је повећана учесталост морбидитетних стања карактеристичних за новорођенчад са ИУЗР (перинаталне асфиксије, хипогликемије, хипокалцемије, респираторног дистрес синдрома, хипербилирубинемиије).
6. Постоји утицај пролазне хипотермије и утицај лоше метаболичке адаптације (патолошког НЕТ - 3Х НЕТ) на најчешћа морбидитетна стања код новорођенчади са ИУЗР.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА су подударни са наведеним у пријави докторске тезе, презентовани су на одговарајући начин прецизно и систематично. Наведени су критеријуми за формирање група, начин узорковања, варијабле и критеријуми укључења и искључења.

Испитаници (новорођенчад) који чине узорак, издвојени су из популације пацијената (новорођенчади) лечених на Одељењу неонатологије ГАК „Народни фронт“, под сумњом на ИУЗР. Упоредивањем телесне масе на рођењу са усвојеним нормограмима за нашу популацију Дурутовић-Глигоровић, базираним на гестациским недељама и полу у студију је укључено 159 новорођенчади оба пола као претерминска и терминска новорођенчад чије је одступање вредности ТМ испод 10 перцентила, за дату гестацију и пол дефинисало ИУЗР.

Студијска група обухватила је новорођенчад са ИУЗР код којих је у првом сату након рођења регистрована хипотермија. Контролна група обухватила је новорођенчад са ИУЗР без регистроване хипотермије.

Анализа транзиторног периода метаболичке адаптације обухватила је анализу компоненти неонаталног енергетског троугла у првом сату након рођења. Испитивана је учесталост патолошког НЕТ (хипотермија, хипогликемија, хипоксија), нестабилног НЕТ (једна или две компоненте патолошке варијанте НЕТ) и стабилног НЕТ (одсуство патолошких компоненти НЕТ).

Анализа перинаталног морбидитета обухватила је најчешћа морбидитетна стања карактеристична за новорођенчад са ИУЗР, дијагностикованих у току боравка на одељењу

у првих седам дана након рођења. Извршена је упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања у перинаталном периоду између студијске и контролне групе, као и упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања у односу на варијанте НЕТ. Испитиван је утицај ране хипотермије и патолошког НЕТ на перинатални морбидитет.

Статистичка обрада резултата обухватила је методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе независних узорака. Ниво вероватноће установљен је на $p < 0,05$. Испитивање предиктивних својстава независних варијабли (испитивање утицаја) урађено је помоћу одговарајућег регресионог модела - бинарне логистичке регресије. Статистичка обрада и анализа одрађена је у статистичком пакету SPSS ver. 21 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows. Табеларно и графичко представљање урађено је у Excel програму.

РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА су приказани помоћу 28 табела, и 35 графикана. Статистичка обрада и анализа одрађена је у статистичком пакету SPSS ver. 21 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows. Табеларно и графичко представљање урађено је у Excel програму.

У поглављу **ДИСКУСИЈА**, анализирани су добијени резултати и упоређени са литературним подацима из ове области. У оквиру дискусије добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, али и различитих података о учесталости, повезаности и утицају лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са ИУЗР. Наведени су ставови из најзначајнијих научних радова из ове области. Литература је адекватна по обиму и садржају. Цитирано је 143 библиографских јединица.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „ **Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту** “, кандидата Тање Лазић Митровић по обиму и квалитету одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Резултати овог истраживања показали су да пролазна хипотермија заузима водеће место у структури раног морбидитета код новорођенчади са ИУЗР.
2. Пролазна хипотермија испољила се не везано за гестацијску старост, тип застоја у расту, телесну масу и пол код новорођенчади са ИУЗР.
3. Пролазна хипотермија се чешће јавља код хипоксичне (83,1%) и хипогликемичне (83,3%) новорођенчади са ИУЗР.
4. Регистровање ране хипотермије можемо користити у предикцији морбидитета у транзиторном и раном неонаталном периоду код новорођенчади са ИУЗР. Ако се дијагностикује хипотермија у првом сату након рођења шансе за хипоксију се повећавају 11 пута, за хипогликемију 8,5 пута, за ацидозу 2,2 пута, за хипокалцемију 2,4 пута, респираторни дистрес 5,7 пута.
5. Три четвртине испитиване новорођенчади имали су неадекватну метаболичку адаптацију, кроз високо присуство патолошког НЕТ (33,3%) и нестабилног НЕТ (39,0%).
6. Лоша метаболичка адаптација повезана је са краћим трајањем гестације предтерминске категорије новорођенчади са ИУЗР, нижом телесном масом, независно од типа застоја у расту и пола.
7. Патолошка варијанта неонаталног енергетског троугла као показатељ лоше метаболичке адаптације, значајан је предиктор раног неонаталног морбидитета. Ако се дијагностикује патолошки НЕТ у првом сату након рођења, шансе за перинаталну асфиксију повећавају се 8,5 пута, за РДС повећавају се 5 пута, за хипокалцемију 4,6 пута, а за ацидозу два пута.
8. Перинатална асфиксија као најчешћи клиничко неуролошки ентитет код новорођенчади са ИУЗР, дијагностикована је код 1/3 испитиване новорођенчади. Код новорођенчади патолошког НЕТ перинатална асфиксија дијагностикована је код 2/3 новорођенчади, а код новорођенчади стабилног НЕТ није дијагностикована,

што указује на чврсту везу патолошког НЕТ у првом сату након рођења и перинаталне асфиксије у раном неонаталном периоду.

9. Изоловано присуство хипотермије може се користити у предикцији ацидозе, али једино удружено присуство све три компоненте патолошке варијанте НЕТ може се користити за предикцију перинаталне асфиксије.
10. Скрининг ране хипотермије треба урадити код свих новорођенчади са ИУЗР. Обавезан скрининг патолошког НЕТ у првом сату након рођења треба урадити код касне претерминске новорођенчади са ИУЗР са малом телесном масом, јер је код ове групе чешћа лоша метаболичка адаптација.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог студијског истраживања показују да је пролазна хипотермија независно или у комбинацији са осталим компонентама патолошког НЕТ значајан предиктор перинаталног морбидитета.

Налази ове и сличних студија имају за циљ да укажу на то да правовремени скрининг компоненти неонаталног енергетског троугла у првих 60 минута након рођења, даје смернице за дијагностичко терапијске поступке у евалуацији поремећеног интраутерусног раста, превенцију морбидитета и касних последица код новорођенчади са ИУЗР.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Већи број резултата овог истраживања је успешно објављен у истакнутом часопису међународног значаја укључујући и усмена саопштења на научним и стручним скуповима:

•Lazic Mitrovic T, Mikovic Z, Mandic Markovic V, Mihailovic S. Impact of transient period of metabolic adaptation on perinatal asphyxia in neonates with intrauterine growth retardation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 13:1-16. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1261106>

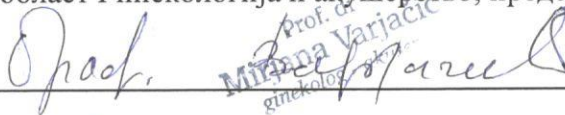
ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације „ Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту “, кандидата Тање Лазих Митровић на основу наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата под менторством Проф. др Жељка Миковића, има оригинални научни и практични значај.

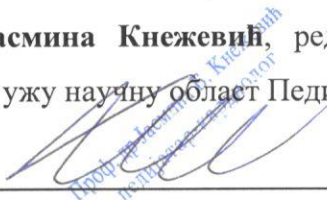
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом „ Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту “, кандидата Тање Лазих Митровић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

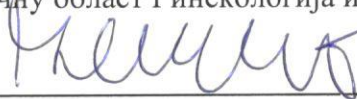
Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;


Prof. dr Mirjana Varjacic
ginekolog

Проф. др Јасмина Кнежевић, редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;


Prof. dr Jasmina Knezevic
pediatar

Проф. др Младенко Васиљевић, редовни професор Медицинског факултета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;



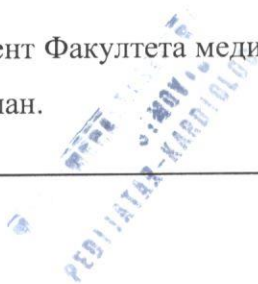


Доц. др Александра Димитријевић, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;



Доц. др Александра Симиновић, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан.





У Крагујевцу, 27. фебруар 2017. године