

Универзитет у Крагујевцу
Медицински факултет Крагујевац

Већу ментора Медицинског факултета у Крагујевцу

Предмет:

Извештај комисије о научној заснованости теме докторске дисертације кандидата мр Александре Симовић

Одлуком већа ментора Медицинског факултета у Крагујевцу, број 01-1400/3-1 од дана 05.03.09., именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата мр Александре Симовић, под називом:

„Тропонин И – прогностички маркер перинаталне асфиксије“

Комисија у саставу:

1. Проф др Зоран Игрутиновић, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, (ужа научна област педијатрија) - председник комисије и потенцијални ментор,
2. Проф др Драган Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, (ужа научна област клиничка фармакологија са токсикологијом) -члан
3. Доц др Јован Кошутећ, Медицински факултет у Београду, (ужа научна област педијатрија) - члан,

подноси Већу ментора следећи

ИЗВЕШТАЈ

Биографски подаци

Кандидат мр Александра Симовић испуњава све услове предвиђене Законом о универзитету и Статутом Медицинског факултета, за израду докторске дисертације

1. Лични подаци

Мр Александра Симовић (девојачко Бушетић) рођена је 22.08.1968. год. у Крагујевцу. Гимназију је завршила у Крагујевцу. Дипломирала је на Медицинском факултету у Крагујевцу 24.05.1993. год. са просечном оценом 8,84. Школске 1993/94. године уписала је последипломске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу и одслушала наставу на смеру кардиологија.

Одлуком Републичког завода за тржиште рада засновала је 16.06.1995. год. радни однос на одређено време у трајању од 12 месеци на Медицинском факултету у Крагујевцу, као незапослено лице обдарено за научно-истраживачки рад и упућена је у Педијатријску клинику Клиничког центра "Крагујевац" у Крагујевцу, где је 26.12.1995. год. примљена у радни однос на неодређено време на радно место лекара на специјализацији из педијатрије. Специјалистички испит из педијатрије положила је са одличним успехом 29.01.1999. год.

Магистарски рад под насловом: "Значај холтер мониторинга у дијагностици, праћењу и прогнози поремећаја срчаног ритма код деце", под менторством проф др Јасмине Кнежевић, успешно је одбранила 12.07.2004. год. Едуковала се у Универзитетској дечјој клиници у Тиршовој у Београду за самостално тумачење 24 часовног континуираног-Холтер мониторинга ЕКГ-а 2000. године, а у току 2005. год. завршила је тромесечни курс из области дечје ехокардиографије у YU ЕСНО школи.

Запослена је у Центру за неонатологију, Педијатријске клинике у КЦ »Крагујевац« где ради као шеф одсека изолације у Одељењу интензивне неге. Као дечји кардиолог самостално обавља амбулантни рад у оквиру кардиолошке амбуланте, који обухвата ултразвучни преглед и холтер мониторинг.

Удата је и има једно дете. Служи се енглеским и француским језиком.

2. Списак радова

2.1 Радови објављени у целини у часопису од међународног значаја:

1. Simović A, Knežević J: "Importance of continuous ECG monitoring in evaluation of symptoms in children with suspected arrhythmia". Medicus 2004; 5(2): 25-31.

2.2 Радови објављени у виду сажетка на конгресима од међународног значаја:

2. Stojanović N, Vučinić N, Simović A. et al: "Premature retinopathy at the Center for neonatology of the Pediatric Clinic in Kragujevac". First national neonatology days of R. of Macedonia with international participation, September 17-20, 2008. Ohrid, Macedonia, book of abstracts and lectures, 127 page

2.3 Радови објављени у виду сажетка на домаћим конгресима

3. Павићевић М, Вулетић Б, Бушетић А, Павићевић Д., Илић Н, Обрадовић С, Костић Г: "Артеријска хипертензија у деце у периоду од 10 година". III Конгрес педијатара Србије и Црне Горе, Херцег Нови, септембар 2002, зборник радова, 170 стр.
4. Симовић А, Кнежевић Ј: "Значај субјективних тегоба код деце посматрано из угла процене аритмије" , Педијатријски дани Србије и Црне Горе, Ниш, 28-30. септембар 2005, зборник радова

5. Симовић А, Кнежевић Ј: "Корелација палпитације са клинички значајним аритмијама", XV Конгрес удружења кардиолога Србије и Црне Горе, Херцег Нови, Септембар 2005, зборник радова
6. Симовић А, Кнежевић Ј: "Предности и недостаци континуираног ЕКГ мониторинга "ХВИ Конгрес удружења кардиолога Србије и Црне Горе-са међународним учешћем", Београд, 14. до 17. октобар, 2007, зборник радова

Подаци о предложеној теми

Предложена тема је мултидисциплинарна и веома актуелна. Повезује кардиологију, перинаталну и неонаталну медицину и биохемију.

1. Предмет рада

Исхемија и некроза миокарда среће се код 25-51% новорођене деце, у склопу перинаталне асфиксије. Деловање асфиксије на кардиоваскуларни систем новорођенчета клинички се испољава најчешће у виду транзиторне миокардне исхемије, која углавном има добру прогнозу и не оставља последице. Са друге стране, асфиксија може да доведе до успореног преласка са феталног на неонатални тип циркулације, а у најтежим случајевима до комплетног циркулаторног колапса и тешке конгестивне срчане инсуфицијенције.

Последњих година, у адултној кардиологији, у порасту је интересовање за примену биохемијских маркера за детекцију микроскопских лезија миокарда. Поред срчаних Тропонина И и Т (ТнИ и ТнТ), као високо сензитивних (96-99%) и специфичних (78-88%) маркера миокардне некрозе, коришћени су и други стандардни биохемијски маркери.

Насупрот томе, у перинаталној и неонаталној медицини, још увек не постоји довољан број клиничких студија које користе примену Тропонина И и др. биохемијских маркера за квантитативну процену хипоксичног оштећења миокарда и степена перинаталне асфиксије, нити су утврђене њихове референтне вредности .

2. Циљеви студије

-Утврдити да ли постоји значајна разлика у серумским концентрацијама Тропонина И и др. стандардних биохемијских маркера (укупне креатинин киназе - ЦК, срчане фракције – ЦК - МБ и Ц-реактивног протеина), између здравог и асфиктичног, рочног новорођенчета.

-Утврдити да ли постоји значајна разлика у серумским концентрацијама Тропонина И код асфиктичног новорођенчета у односу на гестациону старост, телесну масу, апгар скор у 5.-ом минути, ацидобазни статус (рН, ВЕ, ниво лактата) и потребу за применом механичке вентилације и/или инотропа.

-Упоредити значај биохемијских, електрокардиографских и ехокардиографских маркера у дијагнози хипоксичне лезије миокарда.

- Испитати да ли постоји повезаност раног пораста нивоа Тропонина И са крајњим исходом, код витално угрожене асфиктичне новорођенчади.

3. Хипотезе студије

-Тропонин И (ТНИ), као нови биохемијски маркер некрозе миокарда, може се користити у дијагнози перинаталне хипоксије миокарда.

-Квантитативним одређивањем серумске концентрације ТНИ могуће је прецизније проценити степен асфиксије, у односу на апгар скор, као клинички маркер асфиксије.

-Пораст нивоа ТНИ може бити рани предиктор значајних последица и евентуалног смртог исхода, код интраутерине хипоксије.

4. Материјал и методе

Ретроспективно-проспективном клиничком студијом, која ће се обавити у Центру за неонатологију, Педијатријске клинике и породилишту Гинеколошко-акушерске клинике, Клиничког центра у Крагујевцу, анализираће се три групе испитаника:

- група здраве, рочне новорођенчади (30-40 испитаника),
- група рочне, асфиктичне новорођенчади (50-60 испитаника) и
- група превремено рођене, асфиктичне новорођенчади (50-60 испитаника).

Према степену асфиксије испитаници ће бити груписани :

- лака и средње тешка асфиксија са комплетним опоравом (50-60 испитаника),
- тешка асфиксија која захтева примену конвенционалне механичке вентилације и/или инотропа (30-40 испитаника) и
- веома тешка асфиксија са леталним исходом (20-30 испитаника).

Свим испитаницима ће у серуму бити одређен ниво тропонина И (ТНИ), укупне креатинин киназе (ЦК), ЦК-МБ (срчане фракције) и Ц-реактивног протеина (ЦРП), у првих 24-48 часова, по рођењу.

Асфиксија ће бити дефинисана детаљном анамнезом, физикалним прегледом, Апгар скором, хипоксемијом, хиперкапнијом, поремећајем ацидобазне хомеостазе, радиолошким и ултразвучним испитивањем, стандардним и континуираним ЕКГ-мониторингом, мерењем тензије и диурезе.

Из студије ће бити искључена новорођена деца са урођеним срчаним манама, хромозомским аберацијама или доказаном сепсом.

Анализиране варијабле у посматраним групама биће:

- трудноћа (нормална, одржавана токолитицима, ЕПХ гестоза),
- порођај (вагинални, царски рез),
- гестациона старост, порођајна телесна маса, апгар скор у 5. мин.,
- ацидобазна хомеостаза (рН, ВЕ и ниво лактата),
- серумска концентрација ТНИ, ЦК, ЦК-МБ фракције и ЦРП,
- RTG, ЕКГ, Echo срца и CNS-а.

Статистичка обрада података

Дистрибуција постнаталног Тропонина И и других стандардних биохемијских маркера, код здраве и асфиктичне новорођенчади, биће приказана у виду средњих вредности са стандардном девијацијом. Статистичка обрада података извршиће се Студентовим (W.S.Gosset) и Фишеровим (Fisher) тестом, а повезаност праћених параметара биће приказана коефицијентом линеарне корелације. Помоћу таблица контингенције биће одређена сензитивност и специфичност ТНИ, као прогностичког маркера перинаталне асфиксије, са позитивном и негативном предиктивном вредношћу.

Добијени резултати биће табеларно и графички приказани.

5. Очекивани резултати и значај студије

У групи здраве деце средња вредност серумске концентрације ТНИ и других биохемијских маркера кретаће се у оквиру 2,5 до 99 перцентила за узраст, са очекиваним варијацијама повезаним са кондиционалним условима специфичним за неонатални период (гестациона старост, порођајна телесна маса, варијације у временском интервалу узимања узорак за анализу, хипербилирубинемија, хемолиза и сл.).

У групи рочне, асфиктичне новорођенчади очекује се статистички знатно виши ниво ТНИ, у односу на здраву децу, као и да ће бити најсензитивнији биохемијски маркер перинаталне хипоксије миокарда. Такође, у мањој мери и други стандардни биохемијски маркери (највероватније ЦК-МБ изоензим), електрокардиографски и ехокардиографски маркери хипоксије миокарда биће чешће заступљени, у овој групи испитаника.

У групи превремено рођене, асфиктичне новорођенчади очекује се, такође статистички знатно виши ниво ТНИ, у односу на здраву децу, осим у групи екстремно незреле деце (ТМ<1000 грама и гестационе старости<28 недеља), јер је код ове деце матурација миоцита у току.

У подгрупама новорођене деце са тешком асфиксијом, (која су захтевала примену конвенционалне механичке вентилације и/или инотропа, а нарочито у групи умрле деце), очекује се највећи пораст серумске концентрације ТНИ.

Не очекује се значајнија корелација нивоа ТНИ са ацидобазним статусом, апгар скором у 5.-ом мин., гестационом старошћу и телесном масом испитаника, обзиром да је високо ткивно специфичан и сензитиван маркер некрозе миокарда.

Значај ове студије се управо огледа у могућности примене Тропонина И, као биохемијског маркера, у раном откривању клинички окултне хипоксије миокарда, код критично оболеле новорођенчади. Рани пораст серумске концентрације Тропонина И могао би да укаже, прецизније од апгар скор-као клиничког маркера асфиксије, на тежину асфиксије, могуће последице и смртни исход. Тиме би рутинско одређивање биохемијских маркера, а нарочито нивоа ТНИ, у јединицама интензивне неонаталне неге, значајно допринело смањењу кардијалног перинаталног морбидитета и морталитета.

6. Закључак и предлог комисије

На основу података презентованих у овом извештају Комисија доноси следећи закључак:

- Досадашњим научно-истраживачким радом и публикованим радовима, кандидат др Александра Симовић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације;
- Предложена тема је по свом садржају, идејама и циљевима веома модерна и мултидисциплинарна, дизајн студије прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна - базирана на „златном стандарду“;
- Комисија сматра да би израда предложене докторске дисертације, анализом ране примене биохемијских маркера, а нарочито Тропонина И, као прогностичког маркера перинаталне асфиксије, дала научни допринос постојећим истраживањима у области неонаталне кардиологије;

Због тога чланови Комисије сматрају да је тема докторске дисертације кандидата др Александре Симовић, под менторством проф др Зорана Игрутиновића, актуелна и научно заснована и са задовољством предлажу Већу ментора, Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу да одобри израду докторске дисертације, под називом:

„Тропонин И – прогностички маркер перинаталне асфиксије“

ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

За ментора комисија предлаже :

- **Проф. др Зоран Игрутиновић**, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, (ужа научна област: педијатрија)

КОМИСИЈА:

- **Проф. др Зоран Игрутиновић**, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, (ужа научна област: педијатрија)- **председник комисије**,
- **Проф. др Драган Миловановић**, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, (ужа научна област: клиничка фармакологија и токсикологија) –**члан**,
- **Доц. др Јован Кошуткић**, Медицински факултет у Београду, (ужа научна област: педијатрија) – **члан**.