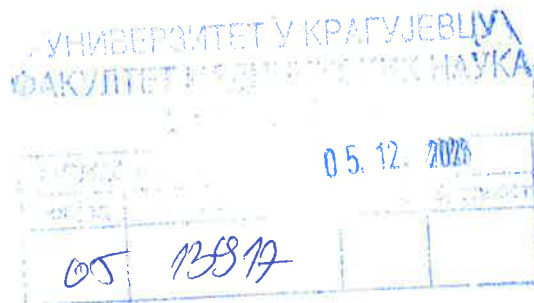


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-773/28 од 18.10.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата **Јелене Трифуновић Кубат** и предложених ментора за израду докторске дисертације под називом:

„Развој скрининг модела и анализа потенцијалних фактора ризика у раној трудноћи за развој и настанак гестацијског дијабетеса код трудница“

Чланови комисије су:

1. **др Марија Шорак**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **др Виолета Младеновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **др Ана Митровић Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Јелена Трифуновић Кубат** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Дијабетес у трудноћи погађа жене на један од два начина: прегестацијски (који укључује дијабетес типа 1 и типа 2) или гестацијски дијабетес мелитус (ГДМ). ГДМ, је резистенција на угљене хидрате која почиње или се први пут препозна током трудноће. Ова дијагноза се не односи на труднице којима је већ дијагностикован дијабетес пре него што су затруднеле. Гестацијски дијабетес има патофизиологију која је слична оној код дијабетеса типа 2. У литератури се описује неколико модела предикције развоја дијабетеса у трудноћи. Развијен је модел код гојазних трудница са употребом података старости, претходним ГДМ, породичном историјом дијабетеса типа 2, систолним

крвним притиском, збиром дебљина набора коже и другим параметрима. Гестационо добијање на телесној тежини подразумева тежину добијену од момента концепције до порођаја. The Institute of Medicine је 2009. године објавио смернице за адекватно добијање телесне тежине трудница, у зависности од претходног индекса телесне масе, броја плодова као и триместра у ком се трудница налази. Претерано гестационо гојење је повезано са озбиљним компликацијама попут прееклампсије, макрозомије плода и чешћом потребом за извођење царског реза. Такође, чешће је и задржавање вишка килограма, што за собом носи ризик од кардиоваскуларних обољења. Без обзира на то да је здрава исхрана веома важна како по мајку тако и по плод, не постоји адекватан упитник којим би се у клиничкој пракси труднице брзо и ефикасно испитале о навикама у исхрани и потом оне које су у ризику од претераног гестационог гојења упутиле саветнику за исхрану. Постоји нада да ће ово истраживање допринети развоју упитника којим ће се рано открити труднице у ризику од компликација и да ће оне на време бити упућене саветнику за исхрану. Такође постоји нада да ће са развојем упитника здравствени радници посветити више времена и пажње едукацији трудница о за њих адекватној исхрани.

Поред тога, све већи број студија сугерише да је хипертриглицеридемија повезана са ГДМ. Сама хипертриглицеридемија је добро познати фактор ризика за метаболички синдром, а независно је повезан и са исходима трудноће као што су телесна маса на рођењу, макрозомија и превремени порођај. Не зна се да ли и у којој мери ниво триглицерида (ТГ) предвиђа ГДМ. Стога је сврха ове студије била да се развије једноставан модел који укључује старост мајке, БМИ и нивое глукозе и ТГ у раној трудноћи како би се предвидео ризик од ГДМ на популацији трудница на територији Републике Србије.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Очекује се да ће добијени резултати послужити бољем сагледавању патофизиолошких аспеката пацијенткиња са високим и ниским ризиком за метаболичке поремећаје током трудноће и гестацијски дијабетес. Суштина овог истраживања се односи на откривање новог скрининг модела гестацијског дијабетеса, обзиром да тренутно не постоји метода којом се може предвидети низак нити висок ризик и развој овог метаболичког поремећаја.

Истовремено праћење метаболичких параметара, клиничких, биохемијских и феталних маркера код трудница током другог триместра трудноће могло би помоћи у расветљавању механизма настанка гестацијског дијабетеса и развијање нових терапеутских решења у обољењима репродуктивног система и постизање живорођености и здраве трудноће.

2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов

Развој скрининг модела и анализа потенцијалних фактора ризика у раној трудноћи за развој и настанак гестацијског дијабетеса код трудница

Циљеви

- 1) Развити скрининг модел за гестацијски дијабетес и проценити све нивое ризика употребом стандардних критеријума, маркера и алгоритама.
- 2) Проценити улогу биохемијских маркера мајке и фетуса у препознавању ризика за развој гестацијског дијабетеса.
- 3) Проценити улогу клиничких маркера током другог триместра у предикцији гестацијског дијабетеса.
- 4) Испитати повезаност липидног скорa са ризиком за развој гестацијског дијабетеса код трудница.
- 5) Испитати повезаност нутритивних навика са метаболичким поремећајима у трудноћи и предикциона вредност ових навика у гестацијском дијабетесу.

Хипотезе

- 1) Труднице са високим вредностима триглицерида у великом су ризику за развој гестацијског дијабетеса.
- 2) Тестирати скрининг модел додатно на другом узорку популације и потврдити проценат тачности.
- 3) Секундарни исходи су у корелацији са скором Упитника и биохемијским маркерима.
- 4) Секундарни исходи су у корелацији са скором Упитника и клиничким феталним маркерима.
- 5) Вредности гликемије током другог триместра су у корелацији са липопротеинима, при чему триглицериди имају висок прогностички значај током другог триместра.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Проспективна опсервациона клиничка студија.

2.4.2. Популација која се истражује

Истраживањем ће бити обухваћена популација жена трудница ($n=190$) у другом и трећем триместру трудноће које се јављају свом изабраном гинекологу на редовни контролни преглед у периоду од септембра 2023. године до децембра 2023. године.

Истраживање ће се спровести уз релевантне директиве у области етике клиничког истраживања: Добра клиничка пракса, Хелсиншка декларација и одобрење Етичке комисије установе у којој се спроводи. Добровољни писани и информисани пристанак биће обезбеђен од сваке испитанице пре укључивања у студију.

2.4.3. Узорковање

У моменту укључивања у студију, труднице ће бити у другом триместру најкасније, при чему ће се ултразвучном методом потврдити гестацијска старост.

На основу укључујућих и искључујућих критеријума, испитанице ће се укључивати у студију након чега ће се проспективно пратити до порођаја (недељу дана након порођаја) уз прикупљање података приликом укључивања у студију, а подаци о исходу порођаја ће се прикупити ретроспективно.

Дијагноза гестацијског дијабетеса ће се поставити на основу критеријума Интернационалне асоцијације за дијабетес и трудноћу (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG)). Дијагноза гестацијског дијабетеса ће бити постављена на основу вредности теста оптерећења са 75g глукозе у периоду од 24.-28. гестацијске недеље (дијагностичке вредности глукозе у серуму: наше 5.1mmol/l, 1 сат: 10.0mmol/l, 2 сат 8.5mmol/l). Нивои гликемије који ће се користити као референтни су ≥ 7 mmol/L у случају пренаталне дијабетесне болести и 5.1 to 6.9 mmol/L за ниво умерено повишене вредности и умерену хипергликемију.

На основу присуства гестацијског дијабетеса, испитанице ће бити сврстане две групе: у групу испитаница са гестацијским дијабетесом (ГД група) и групу без гестацијског дијабетеса (нон-ГД група).

Укључујући критеријуми биће: добровољан пристанак, трудноћа, једноплодне трудноће, одсуство тешких болести и малигнитета, присуство гестацијског дијабетеса за експерименталну групу.

Искључујући критеријуми биће: трудноћа са великим феталним абнормалностима, крварење у трудноћи, и побачај пре 24 недеље гестације, вишешлодна трудноћа, хронична хипертензија.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

Матернални и фетални параметри

На првом прегледу и приликом укључивања у студију, од испитаница ће се прикупљати основни демографски и социо-епидемиолошки подаци, као и подаци о присутним коморбидитетима и претходним трудноћама/порођајима. Подаци који ће се прикупити су: године, раса, конзумирање цигарета и алкохола пре и у току трудноће, метода концепције (спонтана или асистирана), медицинска историја (присуство хипертензије, дијабетеса, антифосфолипидног синдрома, тромбофилије, медикаментозна анамнеза пре и у току трудноће (примена антихипертензива, антидепресива, антиепилептика, аспирина, кортикостероида, инсулина и тироксина), паритет (нулипаритет са или без претходних трудноћа или побачаја пре 24 недеље), претходна трудноћа са дијабетесом, позитивна породична анамнеза за дијабетес. Подаци ће бити прикупљени од стране доктора или здравственог радника. Додатни подаци везани за трудноћу који ће се прикупити су: гестациона недеља, временски интервал од претходне трудноће (у месецима).

Нутритивне навике студијске популације

На почетку истраживања спровешће се анкета о нутритивним навикама током трудноће код свих испитаница. Инструмент мерења је анониман упитник који се

састојао од 15 питања подељених у 6 области, а време предвиђено за попуњавање је краће од 10 минута. Прва група питања односила се на опште податке о испитаницама попут старости, недеље гестације, хроничних обољења и примене терапије, висине и тежине, и избегавања целе групе намирница. Остале групе питања су специфична за испитивање навика у исхрани трудница попут уноса различитих намирница, намирница са високим процентом масти, напитака, теста и пецива и додатака исхрани.

Метаболички клинички показатељи и биохемијске анализе

На првом прегледу и након укључивања у студију, клиничким прегледом ће се установити следећи параметри: телесна тежина труднице, телесна висина, индекс телесне масе, систолни и дијастолни крвни притисак, крвна слика и рутинске биохемијске анализе труднице (ККС, рутински биохемијски маркери, гликемија, ОГТТ тест, укупни холестерол, триглицериди, липопротеини високе и ниске густине, витамин Д₂, аполипопротеин а, хомоцистеин, хемоглобин итд.).

Мерење секундарних исхода

Употребом LASSO регресионе анализе пратиће се повезаност и значај индекса телесне масе и концентрације липида код трудница. На основу липидног скорa и LASSO анализе, процениће се ризик за гестациони дијабетес појединачни и укупни. Поред тога, корелационим и регресионом анализом процениће се повезаност и значај одређених нутритивних навика у ризику за развој гестационог дијабетеса. Од других секундарних исхода, 7 дана од порођаја пратиће се проценат живорођености, апгар скор у 1 минуту, гестацијска старост у тренутку рођења, телесна тежина новорођенчета, начин порођаја -вагинални, спонтани или асистираани уз употребу вакуума или форцепса и оперативни -царски рез, присуство компликација на порођају итд.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије Wang et al. у којима је испитивана улога биохемијских маркера у прогнози гестацијског дијабетеса. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка 0.2) и уз коришћење G-Power софтвера. Узимањем у обзир резултате наведене студије и укупан број испитаница је прорачунат на минимум 190 укупно.

2.4.6. Статистичка анализа

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм SPSS 26.0. За опис параметара од значаја, у зависности од њихове природе, користиће се методе дескриптивне статистике. У случају да подаци не буду нормално распоређени, користиће се трансформација података (*log* функција) пре статистичке анализе. За поређење зависних варијабли у односу на групу и третман користиће се двофакторска анализа варијансе (ANOVA), а у случају постојања статистички значајних разлика средње вредности поредиће се *Newman-Keuls multiple comparison post-hoc* тестом. У случају немогућности трансформације података, употребиће се Kruskal-Wallis

непараметријски тест. За тестирање повезаности између параметара, у зависности од њихове природе, користиће се Pearson-ов или Spearman-ов коефицијент корелације. Статистички значајним нивоом сматраће се вредност 0,05 ($p < 0,05$). Предикција ће се рачунати употребом регресионих модела.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Значај овог истраживања се огледа у бољем сагледавању патофизиолошких аспеката пацијенткиња са високим и ниским ризиком за метаболичке поремећаје током трудноће и гестациског дијабетеса. Поред тога, посебан значај се односи на откривање новог скрининг модела гестациског дијабетеса којим се може предвидети низак, висок ризик за развој и почетак за развој овог метаболичког поремећаја.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Тема докторске дисертације и планирано истраживање су оригинални јер се досадашња истраживања нису бавила развојем скрининг модела који укључује старост мајке, БМИ и нивое глукозе и ТГ у раној трудноћи како би се предвидео ризик од ГДМ на популацији трудница на територији Републике Србије.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Јелена Трифуновић Кубат је рођена 28.07.1979. године. Основну школу и Гимназију природно-математичког смера завршила је у Краљеву. Дипломирала је 2005. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду са просечном оценом 9,20. Докторске академске студије је уписала 2008. године, смер Хумана репродукција и развој на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторски испит је положила у фебруару 2015. године. Исте године је положила специјалистички испит из специјализације Гинекологија и акушерство на Медицинском факултету у Београду са највишом оценом и стекла звање специјалисте гинекологије и акушерства. 2022. године је уписала субспецијализацију из Перинатологије на Медицинском факултету у Београду. Запослена је као специјалиста Гинекологије и акушерства у КБЦ „Др Драгиша Мишовић” у Београду. Од 2021. године је консултант у гинеколској ординацији” Центар савремене медицине”.

1. Mihajlovic S, **Trifunovic Kubat J**, Nikolic D, Santric-Milicevic MM, Milicic B, Dimic N, Lackovic M. Risk Factors of Adverse Maternal Outcome among SARS-CoV-2 Infected Critically Ill Pregnant Women in Serbia. J Clin Med. 2023;12(12):3902. **M22**

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације предлаже се доц. др Предраг Саздановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, и др Слађана Михајловић, клинички асистент за ужу научну област Гинекологија и акушерство, Медицински факултет Универзитета у Београду. Оба предложена коментора испуњавају све услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Доц. др Предраг Саздановић

1. Dajic K, Bjelakovic B, Kostic A, Vujic A, Jankovic S, Milovanovic J, Matovic S, **Sazdanovic P**, Stojkovic A. Hypovitaminosis D in infants: Evidence that increased intake of vitamin D reduces the incidence of allergic and respiratory disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2023;61(3):96-101.
2. Stojanovic Gavrilovic A, Cekovic J, Parandilovic A, Nikolov A, **Sazdanovic P**, Velickovic A, Andjelkovic M, Sorak M. IL-6 of follicular fluid and outcome of in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(29):e29624.
3. Matić S, Nenadić D, Čukic J, Mijailovic Ž, Manojlović N, **Sazdanović P**, Pavlović MD, Baskić D, Živanović A. Molecular diagnosis of bacterial vaginosis - prevalence of *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* in pregnant women. *Srp Arh Celok Lek.* 2018;146(7-8):417-21.
4. Tošić-Pajić J, Šeklić D, Radenković J, Marković S, Čukić J, Baskić D, Popović S, Todorović M, **Sazdanović P**. Augmented oxidative stress in infertile women with persistent chlamydial infection. *Reprod biol.* 2017;17(2):120-5.
5. Arsovic A, Nikolov A, **Sazdanovic P**, Popovic S, Baskic D. Prevalence and diagnostic significance of specific IgA and anti-heat shock protein 60 *Chlamydia trachomatis* antibodies in subfertile women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(5):761-6.

Др Слађана Михајловић

1. **Mihajlovic S**, Nikolic D, Milicic B, Santric-Milicevic M, Glushkova N, Nurgalieva Z, Lackovic M. Association of Pre-pregnancy Obesity and COVID-19 with Poor Pregnancy Outcome. *J Clin Med.* 2023;12(8):2963.
2. **Mihajlovic S**, Savic P, Potparevic N, Lackovic M. Outcomes of mechanical ventilation in COVID-19 pregnant patients. *Hippokratia.* 2022;26(1):25-30.
3. **Mihajlovic S**, Nikolic D, Santric-Milicevic M, Milicic B, Rovcanin M, Acimovic A, Lackovic M. Four Waves of the COVID-19 Pandemic: Comparison of Clinical and Pregnancy Outcomes. *Viruses.* 2022;14(12):2648.
4. Tadic M, Cuspidi C, Suzic Lazic J, Vukomanovic V, **Mihajlovic S**, Savic P, Cvrkotic M, Grassi G, Celic V. Blood pressure variability correlates with right ventricular strain in

women with gestational hypertension and preeclampsia. J Hum Hypertens. 2022;36(9):826-32.

5. Lackovic M, Milicic B, **Mihajlovic S**, Filimonovic D, Jurisic A, Filipovic I, Rovcanin M, Prodanovic M, Nikolic D. Gestational Diabetes and Risk Assessment of Adverse Perinatal Outcomes and Newborns Early Motoric Development. Medicina (Kaunas). 2021;57(8):741.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Гинекологија и акушерство.

5. Научна област чланова комисије

1. **др Марија Шорак**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **др Виолета Младеновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **др Ана Митровић Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан.

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме доктроске дисертације кандидата Јелене Трифуновић Кубат имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

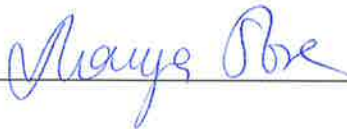
Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Јелене Трифуновић Кубат, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Јелене Трифуновић Кубат** под називом „Развој скрининг модела и анализа потенцијалних фактора ризика у раној трудноћи за развој и настанак гестацијског дијабетеса код трудница“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **др Марија Шорак**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник



2. **др Виолета Младеновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан



3. **др Ана Митровић Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан



Крагујевац, новембар 2023. године