

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ	
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА	
Прилог	05. 12. 2022
Орг. јед.	
05	14050

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-867/16 на седници одржаној 15.11.2022. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Марије Радовановић** под називом:

„Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“

На основу одлуке већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

- **др Биљана Вулетић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, **председник**;
- **др Димитрије Николић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан;
- **др Зоран Игрутиновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
- **др Невена Фолић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
- **др Сања Кнежевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, 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 Марија Радовановић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Напретком медицине, интензивне неге и терапије, све је већи број преживеле превремено рођене деце. Превремено рођење носи бројне ризике од раних компликација и каснијих секвела. У бројним студијама описани су разни начини дијагностике, превенције и терапије, како би се компликације и секвеле спречиле или бар ублажиле

Перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија (ПВХ/ИВХ) настаје у зони герминалног матрикса код превремено рођене новорођенчади. Рутински неуросонографски прегледи, омогућили су рану детекцију ПВХ/ИВХ. Према подацима из литературе, хеморагија настаје у прва три дана након рођења. Оптимално време за постављање дијагнозе ПВХ/ИВХ неуросонографским прегледом је од 4. до 7. дана након рођења, уз контролне прегледе у 2., 4. и 6. недељи, уз период праћења док се патолошки налаз одржава.

Ради лакшег клиничког праћења, сходно месту крварења и утицају на дилатацију комора (Класификација према Papille-у), описују се четири градуса која се дефинишу: градус I хеморагија локализована у зони герминалног матрикса, градус II хеморагија продире у коморе,

без дилатације комора, градус III са дилатацијом комора, градус IV интрапаренхимна хеморагија, према новијој литератури перивентрикуларна паренхимска инфаркција

Вентрикуломегалија, постхеморагијски хидроцефалус (опструктивни и неопструктивни), субдуралне ефузије, септираност комора, деструкција субependималног герминативног матрикса уз настанак поренцефаличних циста, перивентрикуларни венски инфаркти и понекад менингитис, представљају најчешће компликације које се неуросонографским прегледом дијагностикују већ након 14 дана. Како перинатална асфиксија углавном прати превремено рођење, честе су и деструкције церебралног паренхима. За испољавање неуролошких секвела (хипотонија, хипертонија, централни поремећај координације, церебрална парализа, хемипареза, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, неонаталне конвулзије, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, епилепсија, хиперкинетски синдром) потребно је вишегодишње праћење. У посебном ризику су новорођенчад са вишим степеном хеморагије, као и свих градуса удружену са цистичном перивентрикуларном леукомалацијом.

Многе студије потврђују повезаност између патолошких електроенцефалографског (ЕЕГ) налаза и тежих степена хеморагије. Измењена основна ЕЕГ активност има лош прогностички значај.

Док се неуросонографски могу визуелизовати структурне лезије у možданом паренхиму, ЕЕГ преглед указује на функционалне промене. Примена обе дијагностичке методе и њихова корелација, могу бити од великог значаја у раној детекцији потенцијалних неуролошких секвела и компликација. Тиме би се правовремено, још од узраста новорођенчета примениле адекватне мере превенције и терапије како би се компликације и секвеле спречиле или бар ублажиле.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Научни допринос крајњег исхода рада се примарно огледа у адекватном познавању и разумевању фактора ризика који у значајној мери могу утицати на настанак компликација и неуролошких секвела након перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије што може бити од посебног значаја за примену превентивних мера у циљу њиховог спречавања или ублажавања. Неуросонографски и електроенцефалографски прегледи су значајни у дијагностици и праћењу еволуције хеморагије, развоја компликација и секвела. Обзиром на озбиљност и значај наведеног, резултати овог истраживања могу имати значајан потенцијал за објављивање у часописима међународног значаја.

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

Наслов:

„Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“

Циљеви:

Примарни циљ овог истраживања заснива се на идентификацији неуролошких секвела и компликација насталих у раном детињству које су у корелацији са неуросонографским и електроенцефалографским налазима.

У складу са овим примарним циљем, постављени су и специфични циљеви:

- утврдити значај неуросонографског прегледа у дијагностиковању и праћењу исхода перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије (ПВХ ИВХ),
- утврдити значај налаза електроенцефалографског прегледа у праћењу исхода ПВХ/ИВХ од новорођеначког узраста до седме године живота,

- испитати корелацију неуросонографског и електроенцефалографског прегледа у праћењу исхода ПВХ/ИВХ,
- испитати повезаност ПВХ/ИВХ дијагностикованих у новорођеначком узрасту, са неуролошким секвалама у периоду до седме године живота,
- испитати корелацију неуросонографских налаза одређених градуса ПВХ/ИВХ са неуролошким секвелама (хипотонија, хипертонија, церебрална парализа, хемипареца, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, неонаталне конвулзије, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, епилепсија, хиперкинетски синдром) код деце узраста до седам година,
- испитати корелацију налаза електроенцефалографског прегледа код ПВХ/ИВХ удружене са перивентрикуларном леукомалацијом и настанка епилепсије код деце узраста до седам година,
- проценити значај понављања неуросонографског прегледа након дијагностиковања ПВХ/ИВХ током периода праћења,
- утврдити оптималну учесталост понављања неуросонографског и електроенцефалографског прегледа након дијагностиковања ПВХ/ИВХ

Хипотезе:

- Значајна је улога неуросонографских прегледа у у дијагностиковању и праћењу исхода ПВХ/ИВХ,
- Електроенцефалографски преглед има значајно место у у праћењу исхода ПВХ/ИВХ од новорођеначког узраста до седме године живота,
- Постоји значајна корелација неуросонографског и електроенцефалографског прегледа у праћењу исхода ПВХ/ИВХ,
- Значајна је корелација неуросонографских налаза одређених градуса ПВХ/ИВХ са неуролошким секвелама (хипотонија, хипертонија, церебрална парализа, хемипареца, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, неонаталне конвулзије, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, епилепсија, хиперкинетски синдром) код деце узраста до седам година,
- Деца са перивентрикуларне/интравентрикуларном хеморагијом градус I и II имају сличан неуролошки развој као и деца која нису имала хеморагију и мали ризик од настанка епилептичних напада. Деца која су имала перивентрикуларне/интравентрикуларну хеморагију градус III и IV имају честе неуролошке компликације и секвеле и значајан ризик од настанка епилептичних напада, а самим тим и лошију прогнозу.
- Електроенцефалографски преглед код деце са дијагностикованим ПВХ/ИВХ удружене са перивентрикуларном леукомалацијом је у значајној корелацији са настанком епилепсије код деце узраста до седам година,
- Не постоји оправдан разлог за неуросонографским прегледима након дијагностиковања ПВХ/ИВХ током целе прве године живота, јер је налаз стационаран након трећег месеца живота.

2.4. Методе истраживања

2.4.1. Врста студије

Клиничка опсервациона аналитичка, ретроспективна кохортна студија

2.4.2. Популација која се истражује

Испитивање обухвата децу, оба пола, од првог дана рођења до седме године живота, код којих је постављена дијагноза ПВХ/ИВХ у периоду од јануара 2010. до јануара 2014. године.

За ово истраживање постоји одлука Етичког одбора, Клиничког центра, Крагујевац, број 01/6693 од 09.09.2013. године.

2.4.3. Узорковање

Узорковање и груписање пацијената, извршиће се након неуросонграфски постављене дијагнозе ПВХ/ИВХ.

Испитаници ће бити разврстани у четири групе:

I група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус I

II група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус II

III група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус III

IV група: Деца код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ градус IV

Посебно ће бити анализирана деца код које је уз ПВХ/ИВХ дијагностикована и ПВЛ (перивентрикуларна леукомалација).

Контролна група је формирана од деце одговарајућег узраста, оба пола исте гестације и порођајне телесне масе код које није постављена дијагноза ПВХ/ИВХ, односно који су имали уредан неуросонографски налаз.

Критеријуми за укључивање пацијената у студију су следећи: новорођенчад код којих је неуросонграфски постављена дијагноза ПВХ/ИВХ

Критеријуми за искључивања пацијената из студије су: новорођенчад код којих није неуросонграфски постављена дијагноза ПВХ/ИВХ, деца код којих су дијагностиковани тумори, конгениталне малформације, метаболички поремећаји, енцефалитис и трауме који су верификовани током периода праћења.

2.4.4. Варијабле које се мере у студији

- Зависне варијабиле: поремећаји у неуролошком развоју (хипотонија, хипертонија, централни поремећај координације, церебрална парализа, хемипареца, когнитивни поремећаји, психомоторна ретардација, сметње вида, сметње слуха, поремећаји понашања, оштећење fine моторике, поремећај говора, хиперкинетски синдром и др.) и појава епилептичних напада у периоду праћења.
- Независне варијабле: перивентрикуларна-интравентрикуларна хеморагија са или без пратеће леукомалације.
- Збуњујуће варијабле: пол, узраст, порођајна телесна маса, порођајна телесна дужина, обим главе, начин завршетка порођаја, Апгар оцена, друга обољења, обољења мајке током трудноће, као и примена лекова током трудноће, пратећа обољења новорођенчета.

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка за доказивање постављених хипотеза истраживања израчуната је помоћу следећих полазних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа од 5 % ($\alpha=0.05$) за једносмерно тестирање нулте хипотезе и најмање разлике у вредностима посматраних категоријских обележја од 20%, при чему је очекивана учесталост одређене категорије од интереса у контролној групи 20%. Уз овакве параметре потребно је најмање 128 испитаника у обе групе, тј. по 64 у свакој од посматраних група.

Студијом је обухваћено 204 деце: 102 у групи испитаника и 102 у контролној групи.

2.4.6. Статистичка анализа

Сви подаци биће тестирани адекватним дескриптивним и аналитичким статистичким методама, примереним типу и врсти података. За опис података биће коришћене мере централне тенденције и мере варијабилитета за континуалне варијабле, односно пропорције (процентуална заступљеност) појединих категорија када су у питању атрибутивна обележја. Значајност разлика између упоређиваних група испитаника у процентуалној заступљености појединих категорија биће испитивана χ^2 тестом, односно Fisher-овим тестом стварне вероватноће ако је учесталост појединих категорија мала, док ће разлике у вредностима континуалних варијабли бити тестиране Student-овим t-тестом за независне узорке, односно његовом непараметријском алтернативом *Mann-Whitney U* тестом, у зависности да ли је расподела нормална или не на основу Kolmogorov-Smirnov теста. За анализу разлика унутар испитиваних група у различитим временским интервалима праћења користиће се McNemar-ов тест - за два тренутка опсервације, односно Cochran Q тест – за више од два понављана мерења, с обзиром да ће се на такав начин пратити само категоријске варијабле. ANOVA тестом анализираће се разлике у вредностима континуалних варијабли између формираних подгрупа испитаника ако је у питању нормална дистрибуција, односно његовом алтернативом *Kruskal-Wallis* тестом уколико подаци не прате нормалну расподелу. Рачунаће се релативни ризик од појаве поремећаја у неуролошком развоју и епилепсије као однос инциденце таквих исхода у испитиваним групама пацијената.

Повезаност ПВХ/ИВХ са пратећом леукомалацијом и патолошког ЕЕГ налаза и појаве епилептичних напада испитаће се бинарном логистичком регресијом, а јачина утицаја изразити помоћу сировог и коригованог odds ratio-а (OR) са припадајућим 95% интервалом поверења.

Јачина везе (корелација) између ултразвучног и електроенцефалографског налаза утврдиће се вредношћу коефицијента контингенције.

Резултати неуросонографских и електроенцефалографских прегледа који су вршени током времена су подвргнути тесту мере слагања Карра, уз праг значајности од 0,05, како би се установило у ком периоду долази до највећих промена у стању пацијената, па како би се на основу тога утврдила оптимална учесталост прегледа.

Нулта хипотеза у свим анализама биће тестирана на нивоу значајности од 0,05. За све анализе користиће се комерцијални статистички програм SPSS верзија 20. Резултати ће бити приказани у виду табела и графикона.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Досадашњи подаци у литератури су показали да је трансфонтанеларна неуросонографија метода избора у дијагностици и праћењу ПВХ/ИВХ, као и да су електроенцефалографски прегледи пресудни за постављање дијагнозе епилепсије. ПВХ/ИВХ доводи до настанка лезија паренхима што може условити и јављање епилептичних напада. Овом студијом би требало да се укаже на значај истовремених прегледа који сваки на свој начин доприносе у дијагностици и праћењу еволуције хеморагије, развоја компликација и секвела, а самим тим, олакшавају лечење и указују на прогнозу. Обзиром на значај превенције и лечења неруоразвојних проблема, неуролошких секвела, овом студијом би се добиле значајне смернице поседно усмерене на правовремену дијагнозу и рано препознавање потенцијалних компликација.

Предложено истраживање има значајан потенцијал за развој науке и публикавање у стручним часописима из области педијатрије, неурологије, превентивне медицине.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија заузима значајно место у структури морбидитета новорођене деце. Подаци из литературе указују на појединачан значај неуросонографског и електроенцефалографског прегледа како у постављању дијагнозе, тако и у праћењу исхода лечења. Резултати ове студије могли би остварити значајан допринос у погледу оправданости примене наведених прегледа, све у циљу побољшања раног препознавања и превенирања неуролошких компликација и секвела. Такође би значајно допринела дефинисањем оптималне учесталости неуросонографских и електроенцефалографских прегледа, као и дужине праћења исхода лечења.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Др Марија (Драган) Радовановић (девојачко презиме Давидовић) рођена је 27.12.1971. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и Гимназију као носилац дипломе "Вук Караџић". Медицински факултет у Крагујевцу, уписала је школске 1990/91. године, а дипломирала 1997. године са просечном оценом 9,00 (девет). Током школске 1993/94. и 1995/96. године, била је студент демонстратор на предмету анатомија. Била је стипендиста Министарства за науку и технологију Србије, 1998. године. Од октобра 1998. до септембра 1999. године била је запослена као научни сарадник на Педијатријској клиници КБЦ-а Крагујевац. Специјализацију из педијатрије започела је 01.10.1999. године, када је примљена у стални радни однос на Педијатријску Клинику КБЦ-а Крагујевац. Специјалистички испит из педијатрије положила је са одличном оценом на Медицинском факултету у Крагујевцу, 08.03.2004. године. Усмени магистарски испит положила је са одличним успехом у јуну 2006. године. У априлу 2007. године похађала је континуирану едукацију из Трансфонтанеларне неуросонографије, организоване на Медицинском факултету у Крагујевцу. Звање магистра медицинских наука стекла је 2010. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Магистарска теза под називом "Праћење неуролошких параметара у деце код које је неуросонографски дијагностикована перивентрикуларна-интравентрикуларна хеморагија". Ментор- Проф. др Слободан Обрадовић. У јуну 2011. године изабрана је за сарадника у настави за ужу научну област педијатрија Медицинског факултета у Крагујевцу. 2012. и 2106. године изабрана је у звање асистента за ужу научну област Педијатрија. Датум прихватања докторске дисертације 03.12.2014. (број одлуке IV-03-643/4). Била је учесник домаћих стручних скупова и скупова са међународним учешћем из области педијатрије, перинатологије, епилептологије и неурологије, као и епилептолошких школа и едукативних курсева. Учествовала је у објављивању монографије и уџбеника за последипломску наставу. У децембру 2019. године стекла је Сертификат за извођење наставе на енглеском језику који додељује Универзитет у Крагујевцу.

Кандидат Марија Радовановић, објавила је рад у целини, у часопису категорије M51, који се публикује на једном од водећих светских језика, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације.

Radovanovic M, Dragas Milovanovic D, Milovanovic J, Djordjevic N. Population pharmacokinetics of valproate in children: the importance of compliance and the effect of co-treatment. Ser J Exp Clin Res. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0035 M51

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се **Доц. др Драгана Савић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија. Предложени наставник испуњава 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 Драгана Савић, поседује стручне и научне квалификације у складу са предметом истраживања и планираним методолошким приступом.

1. Simovic A, Stojkovic A, Savic D, Milovanovic D. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? Bratisl Lek Listy 2015;116(10):591-5.
2. Simovic AM, Stojkovic AK, Dejan JM, Savic D. Is it Possible to Predict Mortality in Preterm Neonates, Based on a Single Troponin I Value at 24 h? Indian J Pediatr 2016; 83(5):466-7.
3. Savić D, Simović A, Marković S, Kostić G, Vuletić B, Radivojević S, Lišanin M, Igrutinović Z, Pavlović R. The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns. Indian J Pediatr. 2018;85(11):968-973.
4. Savić D, Simović A, Ristić D, Stojković T, Živojinović S, Prodanović T, Pavlović S, Stojković A, Igrutinović Z, Pavlović R. Fatal Outcome of COVID-19 in a Newborn. Indian J Pediatr. 2021;88(9):949.
5. Ceković J, Prodanović N, Mijailović S, Knezević S, Vuletić B, Stojković A, Savić D, et al. The perinatal factors that influence the excretion of fecal calprotectin in premature-born children. Open Med (Wars). 2022; 17(1): 1275–1281
6. Kostić A, Ćuković K, Stanković L, Rašković Z, Nestorović J, Savić D et al. The Different Clinical Courses of Legionnaires' Disease in Newborns from the Same Maternity Hospital. Medicina. 2022, 58(9),1150.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: педијатрија

Предмет истраживања предложене теме докторске дисертације базира се на аналитичком приступу и идентификацији фактора ризика који могу утицати на појаву неуролошких компликација и секвела код деце код које је дијгностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија у новорођеначком узрасту. Предмет истраживања, циљ, постављене хипотезе и методологија истраживања су међусобно усклађени, а предложени ментор има компетенције које су подударне са предметом истраживања.

5. Научна област чланова комисије

- др Биљана Вулегић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;
- др Димитрије Николић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан;
- др Зоран Игрутиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
- др Невена Фолић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
- др Сања Кнежевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;

Сви предложени чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Марије Радовановић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

Закључак са потписима чланова комисије

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова кандидат испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је прецизна и јасна

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Марије Радовановић, под називом **„Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Биљана Вулетић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник



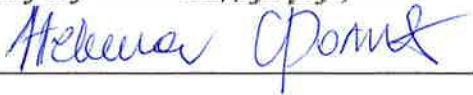
др Димитрије Николић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан



др Зоран Игрутиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан



др Невена Фолић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан



др Сања Кнежевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан



У Крагујевцу, 19.11.2022.