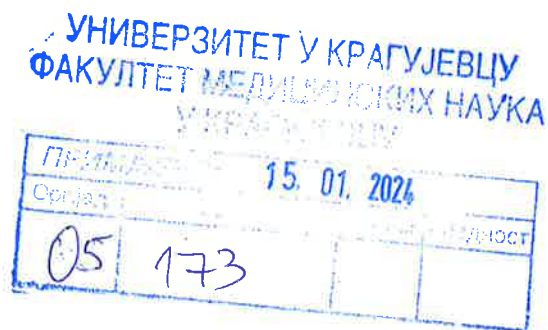


**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**



**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-967/31 од 15.12.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Тијане Продановић и предложеног ментора за израду докторске дисертације под називом:

**„Ефекти ране инхалаторне примене кортикостероида на редокс статус трахеалног аспирата превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом“**

Чланови испитне комисије су:

1. **Др Александра Симовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;
2. **Др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **Др Сергеј Пријић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду 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**

### **2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације**

Прематуритет се дефинише као рођење пре пуних 37 недеља гестације (ГН). Класификација прематуритета се заснива на гестацијској старости и порођајној тежини и комбинацијом наведених.

Идиопатски респираторни дистрес синдром (РДС) или болест хијалиних мембрана представља преогресивни колапс алвеола и настанак дифузних микроателектаза које настају због недовољне синтезе сурфактанта. Сурфактант је липопротеин кога синтетишу пнеумоцити тип 2 и чија је главна улога облагање алвеола и смањење површинског напона алвеола на крају експиријума. Респираторни дистрес синдром је један од најчешћих узрока морбидитета и морталитета код превремено рођене новорођенчади. Превремено рођена новорођенчад са испољеном клиничком сликом респираторног дистрес синдрома и специфичним радиографским налазом плућа за ову болест захтеваће примену егзогеног сурфактанта и механичке вентилације.

Оксидативни стрес представља дисбаланс продукције и елиминације прооксидационих молекула, настао или услед претеране продукције прооксиданаса или инсуфицијенције антиоксидационе заштите. У литератури је описано да превремено рођена деца имају смањен антиоксидациони капацитет.

Бронхопулмонална дисплазија (БПД) је хронична плућна болест превремено рођене деце код које је дуготрајно примењивана механичка вентилација и која имају потребу за оксигенотерапијом након 36. кориговане гестацијске недеље. Учесталост бронхопулмоналне дисплазије је највећа код екстремно незреле новорођенчади. Главно обележје бронхопулмоналне дисплазије је прекид или застој у расту и развоју дисталних делова плућа (алвеола и капилара), а настаје као последица оксидативног стреса услед оксигенотерапије, волотрауме и баротрауме.

У Канади је 2014. године спроведено истраживање у којем је коришћењем софтверске анализе радиографских снимака плућа пацијената са акутним респираторним дистрес синдромом (АРДС) показана значајност софтверске обраде у даљој дијагностици и лечењу.

Главни циљ овог истраживања је испитивање ефекта ране примене инхалаторних стероида на трахеалне вредности маркера оксидативног стреса код превремено рођене деце са идиопатским респираторним дистрес синдромом.

## **2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада**

Претпоставка је да ће рана примена инхалаторне стероидне (Budesonid) терапије код превремено рођене деце значајно утицати на смањење оксидативног стреса, а тиме и на краће трајање вентилаторне потпоре, тј. мању учесталост бронхопулмоналне дисплазије, као и дужину хоспитализације.

## **2.3. Наслов, циљеви и хипотезе докторске дисертације**

**Наслов:** Ефекти ране инхалаторне примене кортикостероида на редокс статус трахеалног аспирата превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом

### **Циљеви:**

**Главни циљ** овог истраживања је испитивање ефекта ране примене инхалаторних кортикостероида на вредности биомаркера оксидационог стреса у трахеалном аспирату код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом. На основу главног циља истраживања формулисани су појединачни задаци:

1. Испитивање вредности биомаркера оксидационог стреса у трахеалном аспирату код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.
2. Испитивање ефекта ране примене инхалаторних кортиокостероида на вредности биомаркера оксидационог стреса код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом
3. Испитивање корелације вредности биомаркера оксидационог стреса у зависности од ране примене инхалаторних кортикостероида са просечном дужином примене механичке вентилације и дужином хоспитализације.
4. Испитивање ефекта ране примене инхалаторних кортиокостероида софтверском анализом радиограских снимака плућа превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом.

### **Хипотезе:**

1. Рана примена инхалаторних кортикостероида узроковаће разлику у вредностима биомаркера оксидационог стреса код превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом;
2. Рана примена инхалаторних кортикостероида ће скратити трајање механичке вентилације и дужину хоспитализације;
3. Рана примена инхалаторних кортикостероида смањиће системске вредности биомаркера оксидационог стреса;
4. Примена ране инхалаторне кортикостероидне терапије смањиће учесталост хроничне плућне болести (бронхопулмонална дисплазија);
5. Софтверска анализа радиографских снимака плућа новорођенчади са респираторним дистрес синдромом третираних раном инхалаторном кортикостероидном терапијом омогућиће прецизнију процену тераписког учинка.

## **2.4. Методе истраживања**

### **2.4.1. Врста студије**

Истраживање је дизајнирано као проспективна клиничко опсервациона, аналитичка студија по типу „случај-контрола“.

### **2.4.2. Популација која се истражује**

У истраживање ће бити укључена превремено рођена деца рођена пре навршене 37. гестацијске недеље, хоспитализована у Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију, Универзитетског клиничког центра „Крагујевац“, која су развила идиопатски респираторни дистрес синдром и захтевају егзогену примену сурфактанта и различите видове асистираних вентилације. У Центру за неонатологију транспортују се превремено рођена новорођенчад из 13 породицашта, са територије централне и југозападне Србије.

Планирано истраживање обухватиће групу од 65 испитаника (32 циљна и 33 контролна група). Пре отпочињања студије обезбедиће се одобрење надлежног Етичког комитета као и писани пристајак родитеља испитаника, уз очување свих права приватности. Поступање са испитаницима ће се одвијати у складу са начелима етичности (Хелсиншка декларација) и принципима добре клиничке праксе.

Планирано истраживање обухватиће 65 превремено рођена детета која ће бити сврстана у 2 групе :

- 1) Циљна група (n=32) – превремено рођена новорођенчад која су третирана применом егзогеног сурфактанта и инхалаторном стероидном терапијом (Будесонид)
- 2) Контролна група (n=33) – превремено рођена новорођенчад која су третирана применом егзогеног сурфактанта)

Инхалаторна примена кортикостероида (будесонида) ће се примењивати у дози од 1мл/кг Будесонида са 2 ml 0,9% NaCl, на 12 сати почев од другог дана живота, а након друге дозе сурфактанта, у трајању од 14 дана.

- Критеријуми за укључење у студију:

1. превремено рођена новорођенчад (рођена пре пуних 37 гестациских недеља)
2. превремено рођена новорођенчад која у првих 6 сати живота захтевају примену егзогеног сурфактанта и инвазивну механичку вентилацију
3. превремено рођена новорођенчад која најкасније до краја другог дана живота захтевају примену друге дозе сурфактанта
4. превремено рођена новорођенчад чији су родитељи потписали Информисани пристанак за учествовање у испитивању

- Критеријуми за искључивање из студије:

1. превремено рођена новорођенчад која су захтевала примену системске кортикостероидне терапије по протоколу
2. превремено рођена новорођенчад са конгениталним аномалијама
3. превремено рођена новорођенчад која су захтевала примену егзогеног сурфактанта и неинвазивне респираторне потпоре
4. превремено рођена новорођенчад која су захтевала примену само једне дозе сурфактанта
5. превремено рођена новорођенчад чији родитељи нису потписали Информисани пристанак за учествовање у испитивању

### 2.4.3. Узорковање

#### **Начин обраде узорака**

- За одређивање вредности биомаркера оксидативног стреса узорковаће се трахеални аспириат ендотрахеалном инстилацијом 1мл 0,9% NaCl пре прве дозе сурфактанта, 12 сати од друге дозе сурфактанта и након 14 дана инхалација Будесонидом. Узорак се центрифугира на брзини од 300 обртаја/минут, у трајању од 15 минута. Након тога се одваја супернатант и чува на температури од -70°C. Обрада узорака ће се вршити на Институту факултета медицинских наука у Крагујевцу.
- Обрада радиографских снимака плућа вршиће се уз помоћ софтверског окружења MATLAB пре и после примењене терапије

#### 2.4.4. Варијабле које се мере у студији

- параметри оксидативног стреса: супероксид анјон радикал (O<sub>2</sub>-), водоник пероксид (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), нитрити (NO<sub>2</sub>-), индекс липидне пероксидације (TBARS) одређиваће се спектрофотометрички
- гасне анализе (pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, laktati, HCO<sub>3</sub>-, BE)
- лабораторијске анализе (CRP, PCT, крвна слика са леукоцитарном формулом)
- радиографски снимци плућа

#### 2.4.5. Снага студије и величине узорка

Прорачун величине узрока је извршен на основу резултата претходно објављене студије (14) у којој је праћен утицај ране интратрахеалне администрације будесонида са сурфактантом код претерминских неонатуса са респираторним дистресом на број дана хоспитализације. За прорачун је коришћен Т-тест за независне узорке, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од 0.05 и снаге студије 0.95 (бета грешка 0.15) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма (G\*Power). Узимањем у обзир резултата наведене студије, укупан студијски узорак је прорачунат на 62 пацијента (33 у контролној и 29 у експерименталној групи).

#### 2.4.6. Статистичка анализа

Подаци о основним карактеристикама испитаника биће обрађивани и приказани методама дескриптивне статистике, Биће коришћен Student's t-test за утврђивање разлика у просечној вредности за континуалне варијабле за које ће бити показана нормална расподела вредности. Његова непараметријска алтернатива Mann-Whitney тест , биће коришћен када подаци не буду пратили нормалну дистрибуцију. Разлике између група у учесталости појединих категорија биће одређиване  $\chi^2$ - тестом односно Fisher-овим тестом стварне вероватноће , ако учесталост буде мала.

#### 2.5. Значај истраживања за развој науке

Упркос значајном напретку у лечењу превремено рођене деце, бронхопулмонална дисплазија је и даље један од главних узрока неонаталног морбидитета. Погођена деца пате од дуготрајних плућних (хиперреактивност дисајних путева, астма) и ванплућних последица (лоша кординација и мишићни тонус, потешкоће у ходању, проблеме са видом и слухом, одложени когнитивни развој). Како се чини да је запаљење, примарни медијатор „повреде“ у патогенези БПД-а, улога стероида као антиинфламаторних агенаса је опширно проучавана и доказано је да су ефикасни у превенцији и лечењу БПД-а. Ипак, бројне студије су довеле у питање рутинску употребу стероида, посебно високих доза дексаметазона, због његовог дугорочног ефекта на неуроразвој. Нажалост, са смањењем употребе стероида инциденца БПД-а се није смањила. Међу системски коришћеним

стероидима, дексаметазон је био најмоћнији и најпроучаванији, Хидрокортизон је други, док је Беклометазон био најчешће коришћени инхалациони стероид, за превенцију и лечење БПД-а. Докази су били недовољни или неуверљиви, да би се дале јасне препоруке, тако да још увек не постоји консензус око различитих препарата глукокортикоида, њихових доза, или када и колико дуго их је најбоље давати. Упоредивањем клиничких карактеристика интубиране превремено рођене деце, трахеалних вредности маркера оксидативног стреса и параметара радиографских снимака грудног коша, укључујући и алгоритам за сегментацију плућа у MATLAB-у, пре и након интратрахеалне примене аеросола Будезонида, први пут би се разјаснили корисни и евентуално штетни локални ефекти стероида, у превенцији БПД-а. На тај начин, осигурало би се дубље и систематичније истраживање аспеката дијагностике и процене плућних функција, при чему бисмо стекли детаљније разумевање локалних ефеката стероида. Ова мултидисциплинарна методологија интегрише области клиничке медицине и напредних компјутерских наука, значајно доприносиће научном напретку кроз стварање нових метода за анализу и формулисање терапијских стратегија.

## **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

Раније се сматрало да је хронична плућна болест или БПД првенствено јатрогена по етиологији, као последица „агресивних“ техника асистираних вентилације. И поред све софистициранијих техника вентилације, БПД је и даље главни наставак РДС-а, првенствено због већег преживљавања екстремно незреле деце. Други фактори, поред незрелости и „трауме“ плућа, изазване вентилацијом укључују излагање респираторног тракта токсичним концентрацијама кисеоника, као и инфламацију. Ипак, још увек се не зна која би то концентрација кисеоника престављала „окидач“ за покретање значајног оксидативног стреса, који би у зависности од гестацијске старости могао да произведе плућне или ванплућне секвеле. Ова студија би по први пут прецизније могла да процени који степен оксидативног стреса значајано оштећује плућа, као и да прецизно изврши валидацију терапијских ефеката инхалационе примене стероида, код вентилиране превремено рођене деце.

Спроведене су бројне студије, како би се истражили жељени и непожељни ефекти стероида. Недавно је испробана примена Будезонида, као интратрахеална инстилација, (са или без сурфактанта као носача) и показало се да смањује ниво инфламаторних маркера у трахеалном аспирату. Ограничавање системских, нежељених ефеката стероида, коришћењем Будезонида, као лека са локалним антиинфламаторним ефектима на плућа може бити корисно у лечењу „нове“ БПД. Међутим, студија на животињском моделу указала је да испорука Беклометазона у плућа интубиране новорођене животиње износи само 1-2% оригиналног лека, када је он апликован у облику аеросола. Инхалирани стероид није смањио инциденцу БПД-а, али је побољшао гасну размену и резултате рендгенских снимака грудног коша.

Прегледом литературе прикупљене детаљним и системским претраживањем биомедицинских база података „Medline“, „CoBSON“ и „PubMed“ помоћу следећих кључних речи: „oxidative stress, inhaled glucocorticoids, budesonide, respiratory distress syndrome, chronic lung disease“ утврђено је да не постоје рандомизоване клиничке студије или мета анализе о примени Будезонида, као начину превенције и лечења БПД-а, код превремено рођене деце. Такође, тренутно не постоји ни једна студија сличног методолошког приступа.

## 2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

Тијана В. Продановић (рођ. Белоица) је рођена 08.07.1986. године у Новом Пазару. Основну и средњу медицинску школу је завршила у Новом Пазару. Медицински факултет у Крагујевцу је уписала 2005.године, а 2011. године је дипломирала са просечном оценом 8,58 и стекла звање доктор медицине. Од 14.12.2018. године запослена је у Центру за неонатологију, Клинике за педијатрију, УКЦ Крагујевац. 20.01.2015. започела је специјализацију из педијатрије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу. Специјалистички испит положила је 04.02.2019. са оценом одличан и стекла звање специјалиста педијатрије. Школске 2021/22 уписала Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином. Положила усмени докторски испит 13.10.2023. Школске 2022/23 уписала Уже специјалистичке студије из неонатологије на Медицинском факултету у Београду. У току субспецијалистичких студија завршила је школу из области трансфонтанеалне неуросографије под менторством проф. др Слободана Обрадовића. Након тога обавила је једномесечну едукацију и савладала „Рутинску ултразвучну дијагностику централног нервног система у неонатологији“ у Институту за неонатологију у Београду. На Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу запослена од 2022. године у звању сарадника у настави за ужу научну област Педијатрија. Тијана В. Продановић се бави научно истраживачким радом, аутор је радова из области неонатологије и педијатрије у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

Као први аутор објавила је један рад у целини у часопису категорије M51, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације:

**Prodanovic T, Zivojinovic S. Hemihydranencephaly of Premature Infant - Case Report. Experimental and Applied Biomedical Research (EABR). 2023; doi: 10.2478/sjecr-2023-0002. 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 ментор испуњава 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 Драгана Савић - доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Педијатрија.

#### Референце предложеног ментора:

1. Cekovic JR, Prodanovic NS, Mijailovic SS, Knezevic SM, Vuletic BP, Stojkovic AK, **Savic DM**, Prodanovic TV, Stanojevic MM, Simovic AM. The perinatal factors that influence the excretion of fecal calprotectin in premature-born children. *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):1275-1281.
2. **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.
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. Simović AM, Stojković AK, Jeremić DM, **Savić DM**. 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.
5. Simovic A, Stojkovic A, **Savic D**, Milovanovic D. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl Med J* 2015; 116 (10): 591-5.

### 4. Научна област дисертације

Медицина. Уже научне области: Педијатрија и Физиологија.

Предмет истраживања се односи на валидацију терапијских ефеката инхалаторне примене стероида, код вентилиране превремено рођене деце са идиопатским респираторним дистрес синдромом. Поређењем клиничких карактеристика, трахеалних вредности маркера оксидативног стреса и софтверских-MATLAB параметара радиографских снимака грудног коша, (пре и након интратрахеалне примене аеросола Будезонида) разјасниће се корисни и евентуално штетни ефекти ране, локалне примене стероида, у превенцији БПД-а.

## **5. Научна област чланова комисије**

1. **Др Александра Симовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;
2. **Др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **Др Сергеј Пријић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан.

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

### Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Тијане Продановић, 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 Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Тијане Продановић под називом: „Ефекти ране инхалаторне примене кортикостероида на редокс статус трахеалног аспирата превремено рођене деце са респираторним дистрес синдромом“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Др Александра Симовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник;



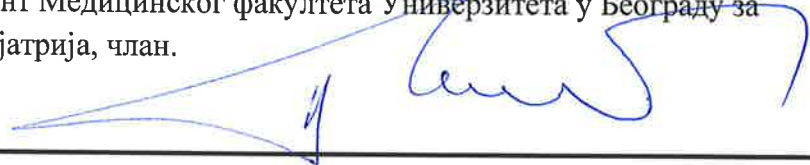
---

2. **Др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;



---

3. **Др Сергеј Пријић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан.



---

У Крагујевцу, децембар 2023. године