

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДНОСНО БРОЈ		25. 07. 2023	
Одбор	Свој	Иницијатива	Кредност
05	7564		1

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

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-423/41 од 14.06.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата Вање Димиров за израду докторске дисертације под називом:

**„Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће- Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије“**

Чланови испитне комисије су:

1. др **Александра Димитријевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. др **Горан Бабић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. др **Весна Вучић**, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, 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

Прееклампсија погађа 2-3% свих трудноћа и главни је узрок морбидитета и mortalитета мајки и перинаталног морбидитета. У последњих десет година, опсежна истраживања посвећена су скринингу за прееклампсију са циљем да се смањи преваленција болести кроз фармаколошке интервенције у групи високог ризика и да се перинатални морбидитет и mortalитет минимизирају прилагођавањем антенаталне неге.

Сврха ове студије је да се развије модел скрининга у првом тромесечју за прееклампсију који комбинује различите елементе из демографских карактеристика мајке и медицинске историје са биофизичким и биохемијским маркерима. Овај модел ће бити накнадно проспективно потврђен на новом узорку популације. Ефикасност развијеног модела скрининга је затим упоређена са приступима скринингу у првом тромесечју које су препоручили Национални институт за извршност у здравству и нези и Амерички колеџ акушера и гинеколога.

Прееклампсија је мултисистемски поремећај трудноће који се класично карактерише појавом хипертензије након 20 недеља гестације у присуству протеинурије. ПЕ типично погађа 2-3% трудница и један је од водећих узрока смртности мајки, са процењеним 75.000 смртних случајева мајки широм света који се приписују хипертензивним поремећајима у трудноћи. Тешка рана прееклампсија, која захтева порођај <34 недеље гестације, јавља се у 0,3-0,5% трудноћа, што га чини најчешћим узроком јатрогеног превременог рођења и са тим доводи до повезаног значајног перинаталног морбидитета и морталитета.

Истраживањем ће бити обухваћена популација жена трудница (n=80) у првом триместру трудноће које се по први пут јављају свом изабраном гинекологу на преглед у Клиничком Центру Крагујевац, Србија у периоду од марта 2023. године до октобра 2023. године. У моменту укључивања у студију, труднице ће бити у периоду гестације од 11. до 13. гестацијске недеље, при чему ће се ултразвучном методом потврдити гестацијста старост, затим гестација и дужина теме-тртица параметар (fetal crown rump length (CRL)), и нухалне транслуценце (fetal nuchal translucency (NT) thickness), као серумски нивои бета хорионског гонадотропина (free  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin (b-hCG)) и PAPP-A маркер, као део скрининга за феталне абнормалности. Поред тога, свим испитаницама ће се проценити и матернални фактори, медицинска и обстретичка историја, мериће се индекс пулсатилности а. uterinae (mean arterial pressure, MAP), као и узорковаће се венска крв за рутинске и специфичне биохемијске анализе. Пратиће се и антропометријске мере трудница, клинички и фетални параметри, као и секундарни исходи и SHSQ-25 скор.

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

Добијени резултати ће послужити бољем сагледавању патофизиолошких апсеката пацијенткиња са високим и ниским ризиком за прееклампсију. Поред тога, трагаће се за новим предикционим моделом прееклампсије, обзиром да тренутно не постоји метода којом се може предвидети низак нити висок ризик и развој прееклампсије. Истовремено праћење параметара системског оксидационог стреса и клиничких, биохемијских и феталних маркера код трудница током првог триместра трудноће могло би помоћи у расветљавању механизма настанка прееклампсије и гестационе хипертензије и развијање нових терапеутских решења у обољењима репродуктивног система и постизање живорођености и здраве трудноће.

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

**Наслов:** Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће- Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије

#### **Циљеви:**

1. Развити предикциони модел за настанак прееклампсије и проценити све нивое ризика употребом стандардних критеријума, маркера и алгоритама;
2. Проценити улогу биохемијских маркера мајке и фетуса у предикцији прееклампсије;
3. Проценити улогу клиничких маркера током првог триместра у предикцији прееклампсије;
4. Испитати повезаност маркера оксидационог стреса (супероксид анјон радикал ( $O_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), нитрите ( $NO_2^-$ ) и индекс липидне пероксидације (TBARS) као и ензима антиоксидативне заштите (каталаза (CAT), супероксид дисмутаза (SOD) и редуковани глутатион (GSH) са другим матерналним и факторима трудноће у прогнози ризика за настанак прееклампсије.
5. Валидирати Упитник за процену субортималног здравственог статуса на узорку трудница

#### **Хипотезе:**

1. Труднице са високим ризиком за прееклампсију могу имати драстично различите биохемијске и клиничке маркере током првог триместра трудноће;
2. Развијен предикциони модел који је потребно додатно тестирати на другом узорку популације са високим процентом тачности;
3. Секундарни исходи у корелацији са скором Упитника и биохемијским маркерима;
4. Секундарни исходи у корелацији са скором Упитника и клиничким феталним маркерима;
5. Оксидациони стрес током првом триместра у основи патофизиолошког механизма прееклампсије код трудница али и потенцијални прогностички маркер.

### **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 ( $n=80$ ) у првом триместру трудноће које се по први пут јављају свом изабраном гинекологу на преглед у Клиничком Центру Крагујевац, Србија у периоду од марта 2023. године до октобра 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 периоду гестације од 11 до 13 гестацијске недеље, при њему ће се ултразвучном методом потврдити гестацијста старост, затим гестација и дужина теме-тртица параметар (fetal crown rump length (CRL)), и нухалне транслуценце (fetal nuchal translucency (NT) thickness), као серумски нивои бета хорионског гонадотропина (free  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin (b-hCG)) и PAPP-A маркер, као део скрининга за феталне абнормалности.

Поред тога, свим испитаницама ће се проценити и матернални фактори, медицинска и обстретичка историја, мериће се индекс пулсатилности а. uterinae (mean arterial pressure, MAP), као и узорковаће се венска крв за рутинске и специфичне биохемијске анализе.

Укључујући критеријуми биће: добровољан пристанак, једноплодне трудноће, одсуство тешких болести и малигнитета.

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

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

##### ***Матернални и фактори трудноће***

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 прееклампсијом, позитивна породична анамнеза за прееклампсију (мајка, сестра или обе). 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).

##### ***Антропометријске мере и клинички показатељи***

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, присуство протеинурије, проток кроз материчну артерију ултразвучном методом, као и серумски нивои бета HSG, PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) и PlGF (Placental growth factor) као и фетални CRL као и крвна слика и рутинске биохемијске анализе труднице.

Проток кроз материчну артерију мериће се трансвагиналном ултразвучном методом и то при редовном ултразвучном прегледу, под углом од 30 степени и то обострано, мерењем протока и леве и десне артерије према критеријумима Фондације за феталну медицину (Fetal Medicine Foundation) (13). Резултати овог мерења неће утицати на даљи ток и контролу трудноће.

#### ***Испитивања системског редокс статуса***

На првом прегледу и након укључивања у студију, из узорака крви/плазме ће се одређивати параметри оксидационог стреса: супероксидни анјон радикал ( $O_2^-$ ), водоник пероксид ( $H_2O_2$ ), индекс липидне пероксидације (TBARS) и нитрити ( $NO_2^-$ ) и параметри антиоксидативне заштите (каталаза - CAT, редуковани глутатион - GSH, супероксид дисмутаза - SOD) код свих испитаница.

#### ***Упитник за процену субоптималног здравственог статуса (suboptimal health status questionnaire-25 (SHSQ-25))***

Кључна компонента алгорита је упитник за процену субоптимални здравствени статус-25 (SHSQ-25), који процењује опште здравље пацијента постављањем питања о нивоима умора, кардиоваскуларном здрављу, здрављу пробаве, здрављу имунитета и менталном здрављу.

#### ***Мерење секундарних исхода***

На основу свих наведених клиничких и анамнестичких параметара, и на основу дефиниције прееклампсије и гестационе хипертензије Интернационалног друштва за изучавање хипертензије у трудноћи поставиће се дијагноза прееклампсије или гестационе хипертензије, а у односу на то поделиће се на испитанице са ниским и високим ризиком за развој прееклампсије. У процени тачног нивоа ризика, користиће се алгоритам Националног Института за здравље (The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)). Такође, процениће се укупан ризик за прееклампсију на нивоу целе студијске популације, употребом софтвера за прорачун (Preeclampsia batch risk assessment tool). Поред тога, процениће се корелација измереног системског оксидационог стреса са могућим ризиком за развој прееклампсије, као и са смањеним протоком кроз утерусне артерије.

#### **2.4.5. Снага студије и величине узорка**

Прорачун укупног узорка је заснован на резултатима претходно објављене студије у којима је процењена предикциона вредност фактора 15 на прееклампсију. 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 испитаника је прорачунат на 80 укупно.

#### **2.4.6. Статистичка анализа**

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм SPSS 22.0. 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 сличају 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**

Прееклампсија је поремећај широког спектра и може да варира од развоја благо повишеног крвног притиска са протеинуријом у термину, што не захтева ништа друго осим појачаног надзора и благовремене индукције порођаја, до превременог порођаја због фулминантног облика болести који потенцијално доводи до отказивања више органа и напада са поремећајима у развоју фетуса. Класична тријада симптома састоји се од главобоље, поремећаја вида и епигастричног бола. Ово су клиничке манифестације абнормалне церебралне перфузије, ретиналног артериоларног спазма или едема и дистензије капсуле јетре, респективно. То су најчешћи симптоми који претходе екламптичном нападу. Присуство ових симптома није нужно предуслов, а у најгорем случају, болест може бити и без симптома. Клиничка испитивања су недавно објавила дијагностичке и прогностичке стратегије које би могле да побољшају исходе фетуса и мајке и процениле су оптимално време порођаја код жена са преурањеном прееклампсијом. Текуће студије процењују ефикасност, дозу и тајминг аспирина и калцијума за спречавање прееклампсије и процењују друге лекове за контролу хипертензије или ублажавање прогресије болести.

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

Патофизиолошки, у основи прееклампсије налази се садејство многих фактора, као што су имунолошки фактори, оксидациони стрес, хематолошки поремећаји али и ендотелна дисфункција и атеросклеротске промене на крвним судовима. Класична метода предикција прееклампсије је мерење крвног притиска и концентрације протеина у урину у регуларних интервалима током трудноће без обзира на постојање ризика. У случају постојања ризика, контрола се врши на три недеље у периоду од 24 до 32 гестацијске недеље и минимум на две недеље након 32 недеље до порођаја. Овај приступ није довољан нити користан потпуно да идентификује високо-ризичне труднице за развој прееклампсије. Потребно је развити модел или алат који ће предвидети могући развој прееклампсије (скрининг метод) која ће се онда традиционалном методом пратити и контролисати током трудноће.

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

Вања Димитров рођена је 09.02.1981. године у Димитровграду, удата је и мајка је двоје деце. Основну школу и гимназију завршила је у Димитровграду као одличан ученик и била награђена дипломом „Вук Караџић“. Медицински факултет у Нишу уписала је 1999. године и завршила 2006. године, са просечном оценом током студирања 9,81 и оценом 10 из предмета Гинекологија са акушерством. Специјалистичке студије из Гинекологије са акушерством на Медицинском факултету у Нишу уписала је 2010. године и завршила 2014. године, одличним успехом и оценом 5 на специјалистичком испиту. На Факултету медицинских наука у Крагујевцу, студијски програм Докторске студије-докторска школа-медицинске науке положила је све планом предвиђене испите просечном оценом 10 и усмени докторски испит. Професионалну каријеру почела је 2007. године као лекар у Дому здравља Димитровград. Обављала је послове изабраног лекара, радила у дечијем диспанзеру и као лекар консултант у старачком дому. На Одељењу гинекологије и акушерства опште болнице Пирот радила је од 2013. до 2018. године. На Клиници за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра у Нишу ради од јула 2018. године, прво на Одељењу гинекологије а тренутно на Одсеку патологије трудноће Одељења перинатологије.

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

- **Dimitrov V, Cupic K, Ignjatovic V, Simic I, Vuckovic J, Nikolic Turnic T, Iric Cupic V.** A syndrom of Takotsubo cardiomyopathy induced by acute stress: A case study of broken heart syndrome. *Experimental and Applied Biomedical Research*. 2023. doi: 10.2478/sjecr-2023-0035. **M51**

## 3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације предлаже се проф. др Саша Раичевић, професор Медицинског факултета Универзитета Црне Горе за ужу научну област Гинекологија и акушерство. Проф. др Саша Раичевић 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

Проф. др Саша Раичевић

1. Radonjić D, Raičević S, Kljakić D, Varjačić M. The reasons for unusable lipemic blood plasma in transfusion treatment. *Srp Arh Celok Lek*. 2021;149(7-8):449-454.
2. Raičević S, Kljakić D, Vukmirović F, and Milosavljević MZ. A giant placental chorioangioma with a resultant live birth; a discussion of management options. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2021;48(2):426-430.
3. Kljakić D, Milosavljević MZ, Jovanović M, Čolaković Popović V, Raičević S. Serratia marcescens as a cause of unfavorable outcome in the twin pregnancy. *Open Medicine (Poland)*. 2021;16(1):81-6.

4. Kljakić D, **Raičević S**, Milosavljević M, Ilić M, Živanović A, Radonjić D, Mitrović S. The influence of the expression of steroid receptors on angiogenesis, proliferation and apoptosis in myomas of pre-and postmenopausal women. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(9-10):553-559.
5. **Raicevic S**, Eventov-Friedman S, Bolevich S, Selakovic D, Joksimovic J, Djuric J, Globarevic-Vukcevic G, Djuric D, Jakovljevic V. Correlation between oxidative stress and G6PD activity in neonatal jaundice. *Mol Cell Biochem.* 2014;395(1-2):273-9.
6. Vukcevic G, Volarevic V, **Raicevic S**, Tanaskovic I, Milicic B, Vulovic T and Arsenijevic S. A novel semi-quantitative method for measuring tissue bleeding. *Histol Histopathol.* 2014; 29(3):353-360.

**4. Научна област дисертације**  
Медицина.

**5. Научна област чланова комисије**

1. **др Александра Димитријевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **др Горан Бабић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. **др Весна Вучић**, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, члан.



### Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно-истраживачког рада Вање Димитров, 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 Вање Димитров под називом: „Развој предикционог модела прееклампсије током првог триместра трудноће-Улога биомаркера оксидационог стреса у предикцији прееклампсије“ и одобри њену израду.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. др Александра Димитријевић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник



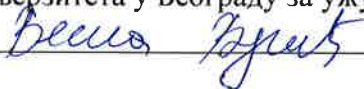
---

2. др Горан Бабић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан



---

3. др Весна Вучић, научни саветник Института за медицинска истраживања Универзитета у Београду за ужу научну област Физиологија, члан



---

У Крагујевцу, 16.06.2023. године