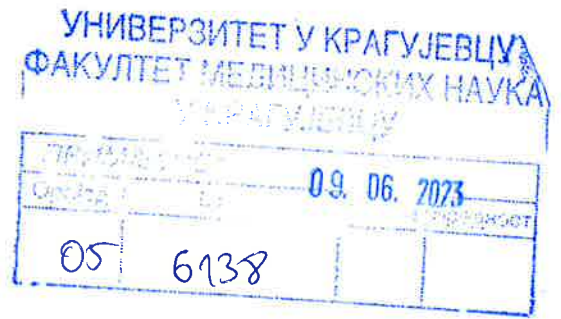


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 13.04.2023. године одлуком број IV-03-226/14 формирана је комисија за оцену и одбрану докторске дисертације под називом: **„Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“** кандидата Марије Радовановић у следећем 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 докторску дисертацију кандидата Марије Радовановић Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи извештај.

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Марије Радовановић под називом: **„Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је**

дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“, урађена је под менторством Доц. Др Драгане Савић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија.

У уводном делу докторске дисертације цитирањем релевантне актуелне литературе на јасан и прецизан начин наводи податке о етиологији, патогенези, клиничкој слици, дијагностици, лечењу, компликацијама и секвелама перивентрикуларне/интравентрикуларне (ПВХ/ИВХ) хеморагије са посебним освртом на неуросонографске и електроенцефалографске прегледе и њихов прогностички значај.

Циљеви и хипотезе су јасно дефинисани. Примарни циљ је био испитивање утицаја перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије различитог степена на дугорочне неуроразвојне исходе и утврђивање прогностичког значаја неуросонографских и електроенцефалографских налаза.

Материјали и методе су прецизно формулисани. Клиничка опсервациона аналитичка, ретроспективна кохортна студија која обухвата децу, оба пола, од првог дана рођења до седме године живота, код којих је постављена дијагноза ПВХ/ИВХ. Узорковање и груписање пацијената, извршено је након неуросонграфски постављене дијагнозе ПВХ/ИВХ у четири групе, према градусу хеморагије (градус I, градус II, градус III, градус IV). Посебно су анализирани им подаци о деци код које је уз ПВХ/ИВХ дијагностикована и (перивентрикуларна леукомалација) ПВЛ. 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 неуросонографски 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. Јасно с дефинисане зависне варијабиле: поремећаји у неуролошком развоју (хипотонија, хипертонија, централни поремећај координације, церебрална парализа, хемипареза, 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.

Израчуната је величина узорка за доказивање постављених хипотеза истраживања. Студијом је обухваћено 204 деце: 102 у групи испитаника и 102 у контролној групи.

Резултати су добијени применом адекватних статистичких метода и приказани су у виду табела и графикона. Указују на факторе ризика у вези са трудноћом, демографске карактеристике, најчешће компликације и секвеле код деце након изоловане перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије као и удружене са перивентрикуларном леукомалацијом, еволуцију и прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза као и њихову корелацију.

У оквиру дискусије коментарисани су резултати истраживања и упоређивани са подацима из доступне актуелне релевантне литературе.

Закључци су јасно дефинисани на основу добијених резултата.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

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. Ова студија указује на значај истовремених прегледа који сваки на свој начин доприноси у дијагностици и праћењу еволуције хеморагије, развоја компликација и секвела, а самим тим, олакшавају лечење и указују на прогнозу. Дати су предлози за постављање ране дијагнозе и рано препознавање потенцијалних компликација и секвела, праћење и лечење..

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

На основу добијених података претраживањем биомедицинских база: „PubMed“, „SCIndex“ „Medline“, „Cochrane Database of Systematic Reviews“, „KoBSON“, према кључним речима: „cerebral intraventricular hemorrhage“, „periventricular leucomalacia“, „neurosonography“, „electroencephalography“, „neonate“, „neurodevelopment“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа које обухватају неуросонографске и електроенцефалографске прегледе праћене током дужег периода након перивентрикуларне/интравентрикуларне хеморагије.

Комисија сматра да докторска дисертација под називом: „Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована

перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“ кандидата Марије Радовановић представља оригинални научни рад.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидат је објавио следеће радове у часописима на *SCI* листи од којих је један рад из докторске дисертације:

1. **Radovanovic M**, Obradovic S, Simovic A, Radovanovic S, Medovic R, et al. Evolution of Neurosonographic Findings After Periventricular/Intraventricular Hemorrhage. *Iran J Pediatr.* 2022;32(6):e114437. doi: 10.5812/ijp-114437. **M23**
2. Djordjevic N, Dragas-Milovanovic D, **Radovanovic M**, Radosavljevic M, Obradovic S, Jakovljevic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Jankovic S: CYP1A2 genotype affects carbamazepine pharmacokinetics in children with epilepsy, *Eur J Clin Pharmacol*, 2016;72;4;439-445 DOI 10.1007/s00228-015-2006-9 **M22**
3. Vujic A, Obradovic S, Igrutinovic Z, Protrka Z, Jankovic M, **Radovanovic M**, Stajic N, Medovic R, Jankovic S. Moyamoya syndrome in Schimke immuno-osseous dysplasia: A case report, *Vojnosanitetski preglad* 2022 OnLine-First Issue 00, Pages: 22-22 <https://doi.org/10.2298/VSP210829022V> **M23**

2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање је у складу са темом докторске дисертације. Материјали и методе су адекватно дефинисани. Резултати су добијени применом адекватних статистичких метода и оправдавају постављене циљеве и хипотезе рада и приказани су у 24 табеле и 24 графикана. У дисертацији на 86 страна, налази се 28 слика, а у оквиру литературе цитирано је 159 референци.

Комисија сматра да докторска дисертација под називом: „Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“ кандидата Марије Радовановић, по обиму и квалитету одговара теми докторске дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- ПВХ/ИВХ градус I и II је чешћа код новорођенчади рођене близу термина или ретко у термину, ПВХ/ИВХ градус III и IV је чешћа код новорођенчади рођене пре термина.
- Смањивањем фактора ризика за развој ПВХ/ИВХ коришћењем пренаталних и постнаталних превентивних мера смањује се могућност настанка компликација и секвела или бар ублажавање.
- Добијени резултати студије указују на оправданост примене неуросонографских прегледа, као и оптималну учесталост прегледа и дужину праћења у односу са градус хеморагије и временски период након појаве хеморагије.
- ПВХ/ИВХ има значајан утицај на неуролошки развој. Теже секвеле се јављају након хеморагије III и IV градуса, али и хеморагије I и II степена градуса, мада значјано мање утичу на неуролошки развој новорођенчади рођене пре термина и ређе код новорођенчади рођене у термину.
- Када је ПВХ/ИВХ удружена са ПВЛ значајније су компликације и секвеле и патолошки налаз се дуже одржава.
- Најчешће неуролошке секвеле су: хипотонија, церебрална парализа, психомоторна ретардација, оштећење вида, оштећење слуха, когнитивно оштећење, оштећење fine моторике, говорни поремећаји и епилепсија.
- Истовременим праћењем неуросонографских прегледа и неуролошког развоја омогућава се правовремено спровођење стимулационог и дефектолошког третмана тиме и ублажавање секвела.
- Постоји значајна корелација између неуросонографских и електроенцефалографских налаза за прогностички значај развоја компликација и секвела.

- Истовремено праћење неуросонографских прегледа и праћење неуролошког развоја код деце код је дијагностикована ПВХ/ИВХ градуса III и IV, удружене са ПВЛ и електроенцефалографских налаза је значајно јер је код те деце је запажена већа инциденца појаве епилептичних напада и специфичних промена у ЕЕГ налазима.
- Код деце која су имала ПВХ/ИВХ, а која немају нападе уочавају се специфичне промене у електроенцефалографским налазима.
- Правовременим електроенцефалографским прегледима омогућило би се верификовање специфичних промена које указују на могућност јављања епилептичних напада, а захваљујући класификацији клинички препознатих напада и примени адекватне терапије смањио би се број напада или би дошло до престанка напада, а уколико дете нема нападе, свакако ће бити праћени током одређеног периода.
- Родитељима треба навестити да постоји могућност да дете има и епилептичне нападе. Неопходно је и да им се опишу врсте напада које деца могу да имају, да би их правовремено препознали.
- Резултати студије указују да је потребно код деце код које је дијагностикована ПВХ/ИВХ, пратити неуролошки развој све до школског узраста, како би се уочиле и минималне потешкоће као и тешка оштећења и на тај начин омогућило благовремено спровођење лечења. За адекватно праћење неуролошког развоја неопходан је тим који укључује неуропедијатра, дечјег неуролога, физијатра, психолога, педагога, логопеда, соматопеда, офталмолога, оториноларинголога и дечјег психијатра.

2.7. Примењивост резултата у теорији и пракси

Овом студијом је указано на прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских прегледа након ПВХ/ИВХ, за развој компликација и секвела, оправданост примене и оптималну учесталост прегледа. Резултати указују да је након трећег месеца неуросонографски налаз стационаран тако да није оправдано понављање прегледа, као и да је статистички значајно присуство специфичних промена у електроенцефалографским налазима након трећег месеца живота. Неопходно је праћење развоја компликација и секвела да би се спречиле или бар ублажиле, правовременом раном применом мера превенције и

терапије у корист повољнијег исхода и значајно бољег квалитета живота деце код које је у неонаталном периоду дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати докторске дисертације су приказани у раду који је објављен у часопису са *SCI* листе у коме је кандидат први аутор

Radovanovic M, Obradovic S, Simovic A, Radovanovic S, Medovic R, et al. Evolution of Neurosonographic Findings After Periventricular/Intraventricular Hemorrhage. Iran J Pediatr. 2022;32(6):e114437. doi: 10.5812/ijp-114437. M23

ЗАКЉУЧАК

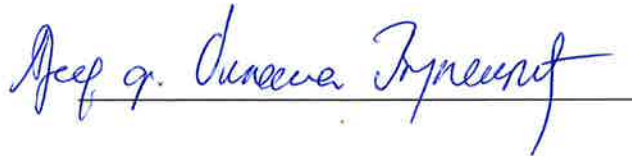
На основу увида у тезу кандидата Марије Радовановић, под називом „**Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија**“ Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације сматра да је истраживање засновано на актуелним научним сазнањима. Резултати тезе представљају оригинални научни допринос у примени неуросонографских и електроенцефалографских прегледа код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија.

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 докторску дисертацију кандидата Марије Радовановић, под називом „Прогностички значај неуросонографских и електроенцефалографских налаза код деце код које је дијагностикована перивентрикуларна/интравентрикуларна хеморагија“ позитивно оцени и одобри за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

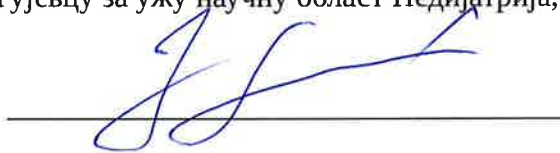
др Биљана Вулетић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, председник



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, 24.05.2023.