

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-4816/3-7 од 11.07.2012. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Сање Кнежевић, под називом:

„АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ СА ПРОЛАЗНИМ ДУКТУС АРТЕРИОЗУСОМ“

Чланови комисије су:

- 1. Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник
- 2. Проф. др Јован Кошутић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан
- 3. Проф. др Биљана Вулегић**, ванредни професор 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 у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат Сања Кнежевић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Сања Кнежевић је рођена 27.04.1980. године у Вршцу. Основну и средњу школу „Прву Крагујевачку гимназију“ је завршила са одличним успехом у Крагујевцу.

Основне студије уписала је школске 1999./2000. године на Медицинском факултету у Крагујевцу. Од школске 2001/2002. године наставила је основне

студије на Медицинском факултету у Београду, где је и дипломирала маја 2006. године са просечном оценом 9,06. Обавезни лекарски стаж завршила је у Клиничком центру Србије у Београду. Државни испит је положила децембра 2006. године. У звање асистента–приправника на предмету Хистологија и ембриологија Медицинског факултета у Крагујевцу изабрана је маја 2007. године где је радила до фебруара 2008. године. Од фебруара 2008. до јуна 2009. године радила је као клинички лекар на одељењу кардиохирургије у Универзитетској дечијој клиници у Београду. Запослена је у Институту за неонатологију у Београду од јуна 2009. године.

Др Сања Кнежевић је уписала докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу октобра 2006. године, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија. Усмени докторантски испит положила је маја 2009. године. Специјализацију из Педијатрије започела је априла 2010. године у Универзитетској дечијој клиници у Београду. Сада је на другој години специјализације.

Б. Подаци о објављеним радовима

Кандидат Сања Кнежевић је објавила:

-један рада у целини у научном часопису међународног значаја, у коме је први аутор. Са наведеним радом категорије М23, који носи 3 бода, кандидат је испунио услов за пријаву докторске тезе.

1. **Кнежевић С., Стојановић Н., Орос А., Савић Д., Симовић А., Кнежевић Ј.:**
„Analysis of Risk Factors in the Development of Retinopathy of Prematurity“.
Српски архив за целокупно лекарство, Годиште 139, јул-август 2011., свеска 7-8,
стр.433-438.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ СА ПРОЛАЗНИМ ДУКТУС АРТЕРИОЗУСОМ “

Предмет: Ова студија ће се бавити анализом фактора ризика који појединачно али и удружено утичу на неповољне исходе лечења превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом.

Хипотезе:

1. Перзистирање дукталног шанта је у корелацији са учесталошћу бронхопулмоналне дисплазије код превремено рођене деце
2. Перзистирање дукталног шанта код превремено рођене деце је у корелацији са учесталошћу интракранијалне хеморагије и њеном тежином
3. Перзистирање дукталног шанта је у корелацији са појавом некротичног ентероколитиса код превремено рођене деце
4. Перзистирање дукталног шанта је у корелацији са учесталошћу појаве ретинопатије и њеном тежином код превремено рођене деце
5. Време отпочињања примене ибупрофена значајно утиче на исходе лечења деце са отвореним дуктусом артериозусом
6. На појаву смртних исхода код превремено рођене деце са отвореним дуктусом артериозусом значајно утичу: перзистирање дукталног шанта и дозни режим лекова који се користе за затварање дуктуса

2.3. Подобност кандидата

Кандидат Сања Кнежевић положила је усмени докторански испит у мају месецу 2009. године. У току Докторских студија кандидат је објавио један рада у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор. Са наведеним радом категорије М23, који носи 3 бода, кандидат је испунио услов за пријаву докторске тезе:

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дуктус артериозус (ДА) је крвни суд који у феталној циркулацији омогућава највећем делу оксигенисане крви из постељице да заобиђе нефункционална плућа и оде у системску циркулацију. После рођења ДА се до 4. дана функционално, а до 3. месеца анатомски затвара, код већине терминске деце. Интраутерино дуктус је, највећим делом, отворен због ниског парцијалног притиска кисеоника и високе концентрације простагландина. Код превремено рођене деце он се касније затвара и тада говоримо о посебном ентитету који је означен као „Пролазни дуктус артериозус“ или „Отворени дуктус артериозус“ (ОДА). Код ове деце дуктус је незрео и осетљивији је на простагландине, а мање осетљив на пораст парцијалног притиска кисеоника. Кисеоник утиче на констрикцију дуктуса, док га простагландини држе отвореним. Ова деца су често у хипоксији због респираторног дистрес синдрома и недостатка сурфактанта.

За неке пренаталне факторе познато је да убрзавају сазревање плућа и дуктуса као што су: давање Дексаметазона мајци, хориоамнионитис и сепса. Давање диуретика повећава концентрацију бубрежних простагландина који држе дуктус отвореним.

Интраутерино, шант кроз ДА је десно-леви због високе плућне васкуларне резистенција, а постнатално лево-десни јер пада плућна васкуларна резистенција, а расте системска. Хемодинамске последице отвореног артеријског канала (ОАК) се јављају у првим данима по рођењу, што је условљено бржим падом плућне

васкуларне резистенције код превремено рођене деце, јер немају развијену глатку мускулатуру у артериолама плућа . Деца рођена пре термина имају мање развијене компензаторне механизме па долази до развоја срчане инсуфицијенције и плућне венске конгестије, чиме је вентилаторни статус ове деце погоршава. Пролонгирана вентилација је потенцијални ризик за баротрауму и хипероксигенацију, а сви набројани фактори су од значаја за развој бронхопулмоналне дисплазије (БПД) или хроничне болести плућа (ХБП) .

Повећани систолни а смањен дијастолни притисак у аорти због “дукталне крађе”, смањују проток кроз мозак, бубреге, гастроинтестинални тракт и повећавају ризик за интракранијалну хеморагију (ИКХ), перивентрукуларну леукомалацију (ПВЛ), ретинопатију прематуритета (РОП), некротични ентероколитис (НЕК) и смртни исход (exitus letalis) (ЕЛ).

Ехокардиографија је златни стандард за дијагнозу и процену величине шанта и може поуздано да предвиди клиничку симптоматологију.

Иматурни дуктус се у великом проценту може медикаментозно затворити давањем инхибитора синтезе простагландина Индометацина и Ибупрофена. Постоје докази о штетним ефектима Индометацина на системску циркулацију. Задњих година се чешће користи Ибупрофен за венско давање. Бројне студије су показале да је Ибупрофен једнако успешан као Индометацин, али да има мање штетних ефеката . Успешност затварања је за оба лека око 70-80% код деце испод 32. гестационе недеље. Ако се ДА не затвори медикаментозно и поред понављаних доза или постоје контраиндикација за давање лекова ради се хируршка лигатура.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви. Ова докторска теза има следеће циљеве:

1. Основни циљ је да се утврди утицај дукталних и екстрадукталних варијабли на исходе лечења превремено рођене деце са отвореним дуктус артериозусом
2. Посебни циљеви се односе на утицај перзистирања дукталног шанта на најчешћа придружена обољења: интракранијално крвављење, некротични ентероколитис, ретинопатију прематуритета и бронхопулмоналну дисплазију.

Значај.

Значај ове студије се огледа у томе да ће резултати студије створити основу за дефинисање јасног алгоритма терапијских поступака у лечењу превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом и тиме олакшати рад у клиничкој пракси и смањити морбидитет и морталитет.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Од 1959. године од како је Burnard први испитивао исходе лечења превремено рођене деце са отвореним дуктус артериозусом (ОДА) и респираторним дистрес синдромом, објављено је више од 1500 радова, чак 75 рандомизираних студија, при чему су ти радови цитирани више од 4000 пута. Једна група аутора сматра да ОДА треба лечити само симптоматски уз смањење уноса течности и сачекати да се спонтано затвори. Друга група аутора сматра да ОДА треба чак профилактички затварати. Највећи број аутора ипак сматра да ОДА треба медикаментозно или хируршки затварати само ако је хемодинамски значајан.

Већина радова до сада је издвојено анализирао само исходе болничког лечења новорођенчади са отвореним артеријским каналом, не узимајући у обзир бројне факторе који могу симултано одредити исход лечења (време подвезивања дуктуса, укупна доза ибупрофена, гестацијска старост, придружена обољења и др.). Ова докторска теза ће проценити утицај великог броја до сада неистражених фактора, како појединачно, тако и удружено, чиме ће се употпунити знања у овој области и створити основа за успешније лечење оваквих болесника у будућности.

2.7. Методе истраживања

Анализом ће бити обухваћена превремено рођена деца са отвореним дуктус артериозусом лечена у Јединици интензивне неге Института за неонатологију у Београду у времену од 01.03.2010 до 31.12.2012. године.

У овој студији случајеви ће бити превремено рођена деца са пролазним дуктус артериозусом која су имала неповољан исход лечења (смртни исход), или појаву компликација (брохнопулмоналну дисплазију, некротични ентероколитис, ретинопатију и интракранијалну хеморагију), а контроле превремено рођена деца са пролазним дуктус артериозусом код којих је исход лечења био повољан.

Протокол за извођење ове клиничке студије одобрен је од стране Етичког комитета Института за неонатологију у Београду.

У трећем дану живота свима ће се радити ултразвук срца и издвојиће се деца са ехокардиографски значајним шантом, са или без клиничке симптоматологије, која ће бити третирана по усвојеном протоколу за ОДА. Критеријуми за искључивање из студије ће бити: деца која су умрла у првих 72 часа, деца са придруженим урођеним срчаним манама и хромозомским аберацијама.

Клинички критеријуми за дијагнозу ПДА биће један или више набројаних: шум на срцу, хипердинамски прекордијум, скоковити пулсеви, висок пулсни притисак, хипотензија, погоршање респираторног статуса. Ехокардиографски критеријуми за значајан шант ће бити: дијаметар леве преткоморе/дијаметар аорте ≥ 1.4 у парастерналној дугој оси срца, дијаметар ДА ≥ 1.4 мм/кг телесне тежине, повећан дијаметар леве коморе, реверзни холодијастолни проток у десцендентној аорти, турбулентни систолни и дијастолни проток у плућној артерији. Протокол за медикаментозно затварање дуктуса ће обухватати примену три дозе Ибупрофена (Pedea®) (5 мг/мл солуције за интравенско давање), при чему почетак примене варира од пацијента до пацијента, у зависности од клиничке процене лекара. Прва доза износи 10 мг/кг, а друга и трећа доза по 5 мг/кг у 24 часовним

временским интервалima у интавенској инфузији у трајању од 15 минута без разблаживања. Пре прве и након сваке дозе лека радиће се следеће лабораторијске анализе: број тромбоцита, уреа, креатинин и мерити диуреза. Након треће дозе понављаће се ултразвук срца ради провере успешности терапије. Ултразвук мозга ће се радити пре прве дозе. Код деце код којих не дође до затварања дуктуса или буде дошло до реотварања, понављаће се процедура. Ако се дуктус не затвори или буде контраиндикација за давање Ибупрофена деца ће се упућивати на хирушку лигатуру. Перзистирање дукталног шанта ће се пратити понављаним ехокардиографским прегледима.

Унос течности је од значаја за развој хемодинамски значајног шанта. У Институту за неонатологију строго се дозира унос течности и он износи : за први дан 70-80 мл/кг, сваки следећи дан унос се повећава за 10 мл/кг, али у петом дану никада не прелази 130 мл/кг.

Врста студије

Истраживање ће бити ретроспективно-проспективно, спроведено као студија случај-контрола.

Снага студије и величина узорка

Величина група је одређена употребом статистичког програма G*Power 3.0.10. за χ^2 тест, уз прихваћене вредности вероватноће грешке првог типа $\alpha=0,05$ и снаге студије од 80%, за једносмерно тестирање нулте хипотезе и минималне разлике у вредностима варијабле (постојање респираторног дистрес синдрома) од 10%. Уз такве параметре, величина узорка довољног за испитивање у предложеној студији процењена је на укупно 175 пацијента у обе групе. У нашој студији ће се испитати 183 пацијената (случаја и контрола).

Статистичка обрада података

Користиће се комерцијални пакет СПСС 17. У овој докторској дисертацији најпре ће се користити дескриптивна статистика за перинаталне и неонаталне факторе ризика. За поређење средњих вредности променљиве двеју популација користиће се Ман-Витнијев тест или t тест за независне узорке. За поређење средњих вредности променљиве више популација користиће се Краскал-Волисов тест или анализа варијанси. Испитивање зависности две описне променљиве реализоваће се помоћу Хи-квадрат теста и Фишеровог теста. Веза између нумеричких променљивих биће утврђивана помоћу линеарне и Спирманове корелације. Испитивање утицаја више променљивих на бинарну променљиву урадиће се помоћу мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Могућност да нека променљива буде маркер биће испитивана помоћу ROC кривих.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекујемо да се дуктус са својим варијаблама издвоји као независтан фактор ризика за нека обољења или леталан исход превремено рођене деце. Такође очекујемо да ће неке варијабле имати већи или мањи утицај на обољевање, или да ће се издвојити обољења код којих ће се установити да незрелост организма има већу предиктивну вредност од дуктус варијабли. Утврдићемо да ли је перзистирање дукталног шанта (дужина изложености шанту) у корелацији са појавом неких обољења и њиховом тежином.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Постојање и перзистирање лево-десног шанта кроз отворени артеријски канал је удружено са бројним обољењима код превремено рођене деце. Још увек није познато шта је у основи појаве отвореног артеријског канала и коморбидитета. Циљ рада је да утврди утицај дукталних и екстрадукталних варијабли на исходе лечења превремено рођене деце са отвореним дуктус артериозусом.

Код најмање 180 превремено рођене деце која ће бити третирана по протоколу за отворени артеријски канал истраживаћемо ефекте више варијабли отвореног артеријског канала на инциденцију следећих обољења: бронхопулмонална дисплазија, некротични ентероколитис, интракранијална хеморагија, перивентрикуларна леукомалација, ретинопатија прематуритета и летални исход. Контролну групу ће чинити превремено рођена деца са пролазним дуктус артериозусом код којих је исход лечења био повољан, на основу којих ћемо испитивати утицај дукталних и екстрадукталних варијабли на појаву поменутих обољења и исхода. Дукталне варијабле су: перзистирање дукталног шанта, време отпочињања терапије ибупрофеном. Екстрадукталне варијабле су: гестациона старост, примена бетаметазона пренатално мајкама, постојање прееклампсије, гестационог дијабетеса, постојање хориоамнионитиса током трудноће, постојање респираторног дистрес синдрома детета, примена сурфактанта, фурсемида, допамина, постојање сепсе.

Очекујемо да се дуктус са својим варијаблама издвоји као независтан фактор ризика за нека обољења или леталан исход превремено рођене деце. Такође очекујемо да ће неке варијабле имати већи или мањи утицај на обољевање, или да ће се издвојити обољења код којих ће се установити да незрелост организма има већу предиктивну вредност од дуктус варијабли. Утврдићемо да ли је перзистирање дукталног шанта (дужина изложености шанту) у корелацији са појавом неких обољења и њиховом тежином.

Истраживањем ће се утврдити независни фактори ризика за морбидитет и фактори који доприносе неповољном исходу лечења код превремено рођене деце са пролазним дуктус артериозусом.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник

2.11. Научна област дисертације

Педијатриска кардиологија

2.12. Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник

2. проф. др Јован Кошутић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан

3. проф. др Биљана Вулетић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Сања Кнежевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Сање Кнежевић бити од великог научног и практичног значаја.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Сање Кнежевић под називом „АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ УТИЧУ НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА ПРЕВРЕМЕНО РОЂЕНЕ ДЕЦЕ СА ПРОЛАЗНИМ ДУКТУС АРТЕРИОЗУСОМ“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник

2. **Проф. др Јован Кошutiћ**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, члан

3. **Проф. др Биљана Вулетић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан

У Крагујевцу,
14.08. 2012.