

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПР: []	03.04.2023
Орг. јед. []	Број []
05 29 03	[]

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 21.02.2023. године, одлуком IV-03-72/20 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода**“ кандидата Јоване Милосављевић, у следећем саставу:

1. **Др Предраг Саздановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, председник;
2. **Др Маја Вуловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, члан;
3. **Др Горана Недин Ранковић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Јоване Милосављевић и подноси Наставно-научном већу следећи

2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Јоване Милосављевић, под називом: „**Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода**“, урађена је под менторством проф. др Иване Живановић Мачужић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија и проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација.

У уводном делу, кандидат је веома детаљно, на јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, приказао фазе интраутериног раста и развоја фетуса, да би затим дефинисао појмове “фето-ембрионални застој у расту плода” (енг. *fetal growth restriction, FGR*) и “мали за гестацијску старост” (енг. *small for gestational age, SGA*) и изложио досадашња сазнања о начинима класификације, етиологији и епидемиологији застоја у расту плода. Након тога су детаљно приказане доступне методе које се могу користити за скрининг и дијагностику застоја у расту плода, са посебним освртом на значај који приликом идентификације фетуса са интраутериним застојем у расту имају методе сонографске феталне биометрије и анатомски параметри раста и развоја фетуса попут

бипаријеталног дијаметра, обима главе, дужине фемура и обима абдомена. Коначно, завршни део овог поглавља садржи опширан приказ компликација које прате појаву застоја у расту плода, као и приказ доступних терапијских мера и поступака који се спроводе у оквиру управљања трудноћама компликованим застојем у расту плода.

У следећем поглављу јасно и прецизно су изложени циљеви и хипотезе истраживања у оквиру ове докторске дисертације, који су у потпуности кохерентни циљевима и хипотезама одобреним приликом пријаве теме докторске дисертације. Примарни циљ ове студије је био да се идентификују фактори који утичу на појаву *FGR* плода и рађање *SGA* новорођенчади и да се квантификује јачина њиховог утицаја.

У поглављу Материјал и методе, егзактно је наведена методологија коришћена током истраживања, а која се подудара са одобреном приликом пријаве теме докторске дисертације. Истраживање је дизајнирано као аналитичка, ретроспективно-проспективна (бидирекциона) кохортна студија. Истраживачка популација је била састављена од трудница код којих је контрола и праћење трудноће вршено у оквиру Клинике за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу. Труднице су регрутоване за време њихових редовних гинеколошких прегледа на Клиници за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу у периоду од 29. септембра 2020. године до 13. октобра 2021. године. У оквиру овог истраживања дефинисане су и мерене следеће зависне варијабле: интраутерини степен развоја плода, који је процењиван израчунавањем процењене телесне тежине плода (енг. *estimated fetal weight, EFW*) помоћу одговарајућих математичких формула које се заснивају на ултразвучно измереним анатомским параметрима раста фетуса и поређењем израчунате *EFW* са очекиваним телесним тежинама фетуса за одговарајућу гестацијску старост и пол; степен развоја плода на порођају; телесна тежина плода на порођају; телесна дужина плода на порођају; обим главе плода на порођају. Утицај великог броја независних и збуњујућих варијабли на исходе од интереса испитиван је методама униваријантне и мултиваријантне логистичке регресије, као и хијерархијске мултипле линеарне регресије.

Резултати истраживања су систематично и детаљно приказани, текстуално и кроз табеле (укупно 26). Показалосе да су фактори ризика за појаву застоја у расту плода током другог триместра трудноће мања телесна висина трудница, мања животна старост трудница и појава протеинурије у трудноћи. Мања телесна висина трудница, протеинурија у трудноћи и пушење током трудноће су идентификовани као фактори ризика за појаву застоја у расту плода у трећем триместру трудноће, док је суплементација препаратима гвожђа током трудноће показала протективно дејство на развој плода у трећем триместру. Резултати овог истраживања су показали да близаначка трудноћа, пушење у току трудноће, употреба кортикостероида и употреба метилдопе током трудноће имају негативан утицај на телесну тежину плода на рођењу, док телесна висина трудница и већа гестацијска старост фетуса приликом порођаја имају позитиван утицај на телесну тежину фетуса на рођењу. Иако се показало да близаначка трудноћа и употреба метилдопе током трудноће имају негативан утицај на телесну тежину плода на рођењу, утицај поменутих варијабли

није био довољно велики да се покаже да они представљају факторе ризика за рађање *SGA* новорођенчади. С друге стране, показало се да мања телесна висина трудница, пушење у току трудноће и употреба кортикостероида имају довољно јак негативан утицај на телесну тежину фетуса на рођењу да буду идентификовани као фактори ризика за рађање *SGA* новорођенчади. Уз поменуте факторе, показало се да је појава протеинурије током трудноће значајан фактор ризика за рађање *SGA* новорођенчади. Када је у питању телесна дужина плода на рођењу, резултати овог истраживања су показали да близаначка трудноћа, пушење у току трудноће и употреба кортикостероида имају негативан утицај на поменути антропометријски параметар фетуса на рођењу, док су већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса при рођењу повезани са већом телесном дужином фетуса на рођењу. Већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу, уз већу животну старост мајке, имају позитиван утицај на вредности обима главе фетуса на рођењу, док пушење у току трудноће, употреба кортикостероида и употреба антибиотика током трудноће негативно утичу на вредност обима главе фетуса на рођењу.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани добијени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и супротстављених резултата других аутора. Коментари добијених резултата су адекватни, а начин приказивања их чини прегледним и разумљивим. Такође, у посебном делу овог поглавља наведена су и најважнија ограничења ове студије.

После сумирања главних закључака спроведеног истраживања у поглављу Закључци, кандидат је у поглављу Литература на адекватан начин навео сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Укупно је цитирано 516 библиографских јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

На основу изнетих резултата изведени су бројни закључци и потврђене хипотезе студије.

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

Према нашироко прихваћеној дефиницији, фето-ембрионални застој у расту плода (енг. *fetal growth restriction, FGR*) подразумева успорење динамике раста плода чији биолошки потенцијал за раст је већи од достигнутог. Најчешће се као мера раста фетуса узима његова биометријски процењена телесна тежина (енг. *estimated fetal weight, EFW*), при чему се *FGR* дефинише као стање у којем је процењена интраутерусна телесна тежина фетуса испод 10-ог центила на кривуљи предвиђене телесне тежине фетуса за гестацијску старост и пол. Иако постоји неколико начина за класификацију *FGR*-а, клинички највећи значај има класификација овог стања у односу на време почетка његовог јављања, па тако разликујемо *FGR* са раним почетком или рани *FGR* и *FGR* са касним почетком или касни *FGR*. Рани *FGR* је стање које се јавља пре 32. недеље гестације, док се *FGR*, у случајевима

када се детектује након 32. недеље трудноће, класификује као касни. С друге стране, појам “мали за гестацијску старост” (енг. *small for gestational age, SGA*) се односи на новорођенчад чија се порођајна тежина налази испод 10-ог центила предвиђене телесне тежине прилагођене за гестацијску старост и пол. Иако је познат велики број потенцијалних узрочника *FGR*-а, ипак се тачан узрок у значајном проценту конкретних пацијената не може одредити. Тачно одређивање етиологије *FGR*-а додатно је отежано чињеницом да присуство појединих доказаних узрочника овог стања не мора нужно довести до развоја *FGR*-а плода.

Фето-ембрионални застој у расту плода представља значајан гинеколошки и педијатријски проблем савременог доба. Доступни литературни подаци указују да постоји јасан тренд повећаног рађања деце са малим порођајним телесним тежинама широм света. Према неким проценама, преко 30 милиона новорођенчади се роди као *SGA* сваке године. Новорођенчад код које је током интраутерусног развоја дошло до појаве *FGR*-а су подложнија развоју различитих хроничних болести у одраслом периоду, као што су кардиоваскуларне и бубрежне болести, метаболички поремећаји и хроничне болести плућа. До сада објављена истраживања су показала да *FGR* утиче на практично све системе органа и да због тога условљава појаву болести током читавог живота. Иако су данас на располагању различите дијагностичке методе које се могу користити за идентификацију трудноћа компликованих *FGR*-ом, резултати доступних истраживања указују да ово стање често остаје препознато све до рођења.

Оригинални научни допринос ове докторске дисертације огледа се пре свега у чињеници да је у оквиру овог истраживања испитиван утицај великог броја потенцијалних фактора који могу да утичу на појаву фето-ембрионалног застоја у расту плода. То се нарочито односи на утицај појединих лекова, као што су антихипертензиви попут метилдопе и блокатора калцијумских канала, антибиотици из групе бета-лактама и кортикостероиди, који се рутински користе током трудноће, иако се у литератури могу пронаћи супротстављени резултати по питању њиховог потенцијалног утицаја на антропометријске мере раста фетуса. Научни допринос ове докторске дисертације управо се огледа у томе што њени резултати могу да допринесе разрешавању наведених научних и клиничких недоумица. Такође, у оквиру овог истраживања је степен интраутериног развоја плода проучаван и кроз призму потенцијалног утицаја значајног броја других клиничких и социо-демографских карактеристика трудница, око чије јачине па чак и смера утицаја на развој плода такође постоје значајне контроверзе у доступној научној литератури. Коначно, као секундарни, али не и мање значајан оригинални научни допринос овог истраживања, произашао је и развој и валидација посебног инструмента за процену квалитета и разноврсности исхране у трудноћи - *Balkan Food Quality and Diversity in Pregnancy Questionnaire-18 (BFQDPQ-18)* упитника, који је је показао добру унутрашњу повезаност (конзистенцију) и психометријске карактеристике.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података “*PubMed*”, “*EBSCO*”, “*Scopus*”, “*SCIndeks*” и “*Google Scholar*”, уз коришћење одговарајућих кључних речи: “*fetal growth restriction*”, “*small for gestational age*” и “*risk factors*”, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа, нарочито по питању начина мерења зависних и независних варијабли од интереса.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Јоване Милосављевић под називом „**Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода**“, представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Јована З. Милосављевић (девојачко Илић) рођена је 20.01.1992. године у Приштини. Основну школу “Стаја Марковић” завршила је у Штрпцу 2006. године са одличним успехом. Средњу школу ЕТШ “Јован Цвијић” у Штрпцу, смер фармацеутски техничар, завршила је 2010. године као носилац Вукове дипломе. Медицински факултет Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, смер интегрисане академске студије медицине уписала је школске 2010/2011 године. Дипломирала је 2018. године са просечном оценом 9,43. Докторске студије- Докторска школа- медицинске науке, смер Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је школске 2019/2020 године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Положила је све испите предвиђене програмом докторских академских студија са оценом 10. Усмени докторски испит положила је у септембру 2021. године са оценом 10.

Од јануара 2020. године запослена је на Факултету медицинских наука као истраживач приправник у оквиру пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије број ОИ 175007 под називом “Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и урогениталног тракта човека”. Активно се бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више научно-истраживачких радова у домаћим и страним часописима и учесник је неколико међународних научних конгреса. На Факултету медицинских наука учествује у одржавању наставе као фацитатор на катедри за Анатомију.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду публикованом у часопису индексираним на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 су саставни део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану исте.

Б. Списак објављених радова

1. **Milosavljevic J**, Pejdic A, Arsenijevic P, Dimitrijevic A, Milosavljevic M, Zivanovic Macuzic I, Milentijevic M, Jankovic S. Factors associated with fetal growth restriction and small for gestational age newborns. *Ginek Pol.* 2022. doi: 10.5603/GP.a2022.0127. **M23**
2. Kovacevic M, Zivanovic Macuzic I, **Milosavljevic J**, Lukovic T, Aleksic D, Gavrilovic J, Milosavljevic M, Jankovic S, Pejdic A. Amygdala Volumes in Autism Spectrum Disorders: Meta-analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Rev J Autism Dev Dis.* 2023; 10:169-183. **M22**
3. Pejdic AV, Jankovic SM, Janjic V, Djordjic M, **Milosavljevic JZ**, Milosavljevic MN. Meta-analysis of peripheral insulin-like growth factor 1 levels in schizophrenia. *Brain Behav.* 2023;13(1):e2819. **M22**

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

Докторска дисертација кандидата Јоване Милосављевић представља оригиналну студију која се бавила идентификацијом фактора ризика који доприносе појави фето-ембрионалног застоја у расту плода и квантификацији јачине њиховог утицаја. Спроведено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Циљеви и хипотезе истраживања, као и примењена методологија, у сагласности су са онима који су одобрени у пријави дисертације. Докторска дисертација кандидата Јоване Милосављевић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 112 страна и има 26 табела. Поглавље Литература садржи 516 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно наведених чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертације кандидата Јоване Милосављевић под називом „**Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми докторске дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током другог триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне тежине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током другог триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне дужине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.

- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током трећег триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне тежине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током трећег триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности телесне дужине на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фетуси код којих је, применом математичких формула за процену телесне тежине, детектован застој у расту током трећег триместра трудноће су имали статистички значајно мање вредности обима главе на рођењу у односу на фетусе са нормалним развојем током ове фазе интраутериног развоја.
- Фактори који су показали статистички значајан негативан утицај на вредности телесне тежине новорођенчади на рођењу били су близаначка трудноћа, пушење у току трудноће, употреба кортикостероида у трудноћи и употреба метилдопе у трудноћи.
- Фактори који су показали статистички значајан позитиван утицај на вредности телесне тежине новорођенчади на рођењу били су већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу.
- Фактори који су показали статистички значајан негативан утицај на вредности телесне дужине новорођенчади на рођењу били су близаначка трудноћа, пушење у току трудноће и употреба кортикостероида у трудноћи.
- Фактори који су показали статистички значајан позитиван утицај на вредности телесне дужине новорођенчади на рођењу били су већа телесна висина мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу.
- Фактори који су показали статистички значајан негативан утицај на вредности обима главе новорођенчади на рођењу били су пушење у току трудноће, употреба кортикостероида у трудноћи и употреба антибиотика у трудноћи.
- Фактори који су показали статистички значајан позитиван утицај на вредности обима главе новорођенчади на рођењу били су већа телесна висина мајке, већа животна старост мајке и већа гестацијска старост фетуса на рођењу.
- Са појавом застоја у расту плода у другом триместру трудноће удружени су следећи фактори: мања телесна висина труднице, мања животна старост труднице и протеинурија у трудноћи.
- Са појавом застоја у расту плода у трећем триместру трудноће удружени су следећи фактори: мања телесна висина труднице, протеинурија у трудноћи и пушење у току трудноће.
- Суплементација препаратима гвожђа у трудноћи смањује ризик за појаву застоја у расту плода у трећем триместру трудноће.

- Фактори који предиспонирају рађање новорођенчади која су мала за гестациску старост су мања телесна висина труднице, пушење у току трудноће, протеинурија у трудноћи и употреба кортикостероида у трудноћи.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања могу бити како од великог научног, тако и практичног значаја. Доступни литературни подаци указују да, упркос примени софистицираних ултразвучних и других дијагностичких метода, интраутерини застој у расту плода остаје непрепознат све до рођења у чак 75% случајева. Када је у питању неризична трудноћа, стопа откривања застоја у расту плода је још мања и износи свега 15%. Фактори ризика који су идентификовани у овом истраживању се могу имплементирати у клиничку праксу као важан допунски елемент скрининга фето-ембрионалног застоја у расту плода. То може допринети благовременом препознавању трудноћа праћених неадекватним растом плода, адекватном збрињавању таквих трудница и превенцији развоја соматских компликација и поремећаја интелектуално-когнитивних способности новорођенчади.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на *SC* листи (категорија M23):

1. **Milosavljevic J, Pejic A, Arsenijevic P, Dimitrijevic A, Milosavljevic M, Zivanovic Macuzic I, Milentijevic M, Jankovic S.** Factors associated with fetal growth restriction and small for gestational age newborns. *Ginek Pol.* 2022. doi: 10.5603/GP.a2022.0127.

ЗАКЉУЧАК

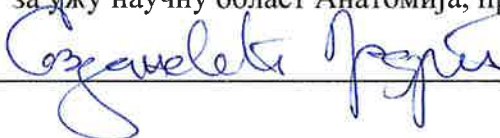
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Јоване Милосављевић под називом **“Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода”**, на основу претходно изнетих чињеница, сматра да је истраживање у оквиру ове тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Јоване Милосављевић, урађена под менторством проф. др Иване Живановић Мачужић и проф. др Слободана Јанковића, пружа оригинални научни и практични доприносна пољу идентификације фактора који доприносе појави интраутериног застоја у расту плода.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **“Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода”** кандидата Јоване Милосављевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др Предраг Саздановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, председник



др Маја Вуловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, члан



др Горана Недин Ранковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



У Крагујевцу, март 2023. године.