

ПРИМЛЕНА		29.05.18	
Организација	Број	Служба	Видност
01	6524/1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-247/40 од 04.04.2018. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације и испуњености услова кандидата др Раденка Ивановића, под називом:

“Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **Проф. др Горан Бабић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. **Проф. др Мирослав Раденковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармација и токсикологија, члан;

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Раденко Ивановић рођен је 16.07.1984. године у Рогатици, Федерација Босне и Херцеговине, Република Српска. Средњу школу, гимназију-општи смер, уписао је школске 1999/2000. године у Средњошколском центру „27. јануар“ у Рогатици и завршио је школске 2002/2003. године са одличним успехом.

Медицински факултет у Фочи, Универзитета Источно Сарајево уписао је школске 2003/2004 године. Звање доктора медицине је стекао школске 2010/2011. године са просечном оценом у току студија 9,00. Школске 2011/2012. уписао је докторске академске

студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Усмени докторски испит је положио 09.05.2014. године

Од 11.01.2011. године запослен у Универзитетској болници у Фочи. Јануара 2012. године започео специјализацију из гинекологије и акушерства. Специјалистички испит положио 11.04.2016. године са одличним успехом.

Као коаутор учествовао у писању неколико радова. Члан је удружења гинеколога и акушера Републике Српске, Удружења гинеколога и акушера Србије, Црне Горе и Републике Српске и Удружења за колпоскопију и цервикалну патологију Србије

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем“

Предмет: Анализирати пацијенткиње са дисфункционалним продуженим перименопаузалним крварењем и пацијенткиње без дисфункционалног продуженог перименопаузалног крварења. Осим поремећаја менструалног крварења поредићемо и две групе по следећим параметрима; број порођаја и прекида трудноће, ранији поремећаји менструалног циклуса, коришћење хормонске терапије, ранија обољења полних органа, присусрво хроничних обољења и коришћење терапије у лечењу тих обољења, конзумирање алкохола и цигарета.

Хипотезе:

- Дисфункционална перименопаузална крварења чешће се јављају код жена које су током репродуктивног живота имале функционалне поремећаје репродуктивних органа
- Појава дисфункционалног крварења из утеруса може се довести у везу са коришћењем хормонских и других облика контрацепције;
- Постоји повезаност перименопаузалних дисфункционалних крварења и системских болести крвотока (тромбоемболијска болест крвотока, стечене и урођене тромбофилије)
- Појава дисфункционалних перименопаузалних крварења код жена које имају хронична обољења (повишен крвни притисак, шећерну болест, болести штитасте жлезде, болести јетре,)
- Перименопаузална дисфункционална крварења се могу довести у везу са коришћењем лекова у терапији хроничних обољења (АЦЕ инхибитори, диуретици, бета блокатори, орални антидијабетици (бигваниди, деривати сулфонил урее), лекови у третману смањене и појачане функције штитасте жлезде (Левотироксин-натријум, Тиамазол)

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је као први аутор објавио рад у целини у часопису категорије M51 на једном од водећих светских језика, чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

Ivanović R, Marić H, Čančar V, Nikolić D, Lečić R, Arsenović M. Possibility of operative treatment of uterine sarcoma case report. Ser J Exp Clin Res. 2017; doi:10.1515/sjecr-2017-0059. M51

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дисфункционално крварење из утеруса се дефинише као абнормално крварење које нема локални органски, системски или јатрогени узрок

Међународно удружење гинеколога и опстетричара за описивање поремећаја менструалног циклуса жена у репродуктивној доби и периоду перименопаузе, предложило је PALM-COEIN систем (полип, аденомиоза, лејомиом, малигнитет, хиперплазија, коагулопатија, овулаторне дисфункције, ендометријум, јатрогено и без класификације). Процена абнормалног крварења из материце код жена које користе хормонску контрацепцију у репродуктивном добу и периоду перименопаузе захтева физикални и лабораторијски преглед. Многе жене имају повећан ниво анксиозности, раздражљивост и промене расположења током перименопаузалног периода. Серумски минерали, калцијум, бакар, магнезијум и феро-оксидазе, играју важну улогу током перименопаузалног периода. Абнормално утерусно крварење се често јавља код жена у перименопаузалном периоду и најчешћи је узрок опертаивног захвата на метрици у овој страосној доби. Гинеколошким прегледом најчешће откривамо узрок абнормалног утерусног крварења.

Неравнотежа у производњи проинфламаторних и анти-инфламаторних цитокина може бити значајна у патофизиологији перименопаузалне депресије. Перименопаузална депресија има карактеристике које се узимају у обзир током лечења, са акцентом на хормонску терапију која ће побољшати прогнозу перименопаузалне депресије.

Трансвагинална колор Доплер је поуздана метода у раној предикцији суспектних ендометријалних промена у периоду перименопаузе, обзиром на значајну корелацију тих промена и поремећаја крвног протока на нивоу утерусних крвних судова.

Системске болести су узрок неуредних крварења из материце. То се посебно односи на коагулопатије, хипертиреозидизам и болести јетре. Удрженост хипотиреозе и дисфункционалног крварења налазимо код око 2,5% пацијенткиња. Психички поремећаји, по типу опсесивно-компулсивног поремећаја понашања могу се довести и у везу са дисфункционалним перименопаузалним крварењима. Патохистолошка анализа узорака ендометријума добијеног биопсијом је водећа метода у дијагнози неуредних утерусних крварења и помаже гинекологу у постављању коначне дијагнозе и избора одговарајуће методе лечења. Метаболички синдром (повишен ниво глукозе и холестерола у крви и прекомерна телесна маса) има утицај на почетак и прогресију патолошких промена

ендометријума, током пери и пост-менопаузалног периода. Сви наведени параметри имају утицај на стандардизацију терминологије абнормаланих утерусних крварења и систематски приступ дијагностици и лечењу

2.5. Значај и циљ истраживања

Циљ ове студије је да покаже које карактеристике пацијенткиња у перименопаузи су повезане са настанком дисфункционалног крварења из утеруса.

Овом студијом желимо да испитамо, да ли се појава перименопаузалних дисфункционалних крварења може довести у везу са појавом различитих хроничних болести (артеријска хипертензија, дијабетес - инсулин зависни или инсулин независни, хронична опструктивна болест плућа, хроничне болести јетре) и употребом лекова у лечењу тих обољења (АЦЕ инхибитори, бета блокатори, кардиотонички гликозиди, орални антидијабетици, аналози инсулина).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Дисфункционална перименопаузална крварења чешће се јављају код жена које су током репродуктивног живота имале функционалне поремећаје репродуктивних органа. Појава дисфункционалног крварења из утеруса може се довести у везу са коришћењем хормонских и других облика контрацепције. Испитивања су показала да постоји повезаност перименопаузалних дисфункционалних крварења и системских болести крвотока (тромбоемболијска болест крвотока, стечене и урођене тромбофилије). Запажена је чешће појава дисфункционалних перименопаузалних крварења код жена које имају хронична обољења (повишен крвни притисак, шећерну болест, болести штитасте жлезде, болести јетре). Перименопаузална дисфункционална крварења се могу бити повезана са коришћењем лекова у терапији хроничних обољења (АЦЕ инхибитори, диуретици, бета блокатори) орални антидијабетици (бигваниди, деривати сулфонил урее), лекови у третману смањене и појачане функције штитасте жлезде (Левотироксин-натријум, Тиамазол).

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као проспективна, клиничка опсервациона студија тј. студија случајева и контроле.

2.7.2. Популација која се истражује

У студију ће бити укључене испитанице које се налазе у перименопаузалном периоду живота и које ће бити подељене у две групе. Прву групу чиниће испитанице које су у периоду перименопаузе тј. између 45-52 године живота и које имају перименопаузална дисфункционална крварења. Другу, контролну групу, чине испитанице које су такође у перименопаузи, које имају између 45-52 године али које немају дисфункционална перименопаузална крварења. Приликом укључивања испитаница у студију као метод за испитивање испуњености услова за укључивање користимо ултразвучни налаз на утерусу и јајницима. Испитанице које буду имале уредан ултразвучни налаз укључићемо у студију а испитанице код којих се уочи постојање промена на утерусу и јајницима биће искључене из студије. Из студије ћемо искључити пацијенткиње које имају поремећаје системске и локалне хемостазе (поремећаји грађе и функције малих крвних судова, хеморагијски синдром као последица квантитативних и квалитативних поремећаја тромбоцита и хеморагијски синдром због поремећаја коагулације)

2.7.3. Узорковање

Узорак који ће се обрађивати овим истраживањем биће добијен на следећи начин. Свим испитаницама које се налазе у перименопаузалној доби биће понуђен анкетни лист - упитник са питањима на које треба да одговоре. У истраживање ће бити укључене све испитанице у перименопаузи, које ће бити прегледане у гинеколошкој амбуланти Дома здравља Фоча, као и испитанице које ће бити подвргнуте гинеколошком прегледу у гинеколошкој амбуланти Универзитетске болнице Фоча као и оне које су хоспитализоване на Гинеколошком одељењу Универзитетске болнице Фоча због дисфункционалних перименопаузалних крварења. Етички одбор Универзитетске болнице Фоча, на седници одржаној 11.12.2017. даје сагласност да се обави истраживање у циљу израде докторског рада. Број дозволе 1/17. Од сваке испитанице ће пре укључивања у истраживање бити затражена писмена сагласност.

2.7.4. Варијабле које се мјере у студији

Зависне варијабле:

Дисфункционално перименопаузално крварење је ненормално крварење из материце, које није изазвано органским обољењима, туморима, трудноћом, системским болестима и хематолошким поремећајима

Постојање дисфункционалног перименопаузалног крварења, утврђује се на основу клиничког прегледа гинеколога и постојеће медицинске документације, а на основу дијагностичких критеријума:

- Гинеколошки преглед (преглед вагине, грлића материце, палпација органа мале карлице тј. утеруса и јајника)

- Ултразвучни преглед утеруса (уочавање промена на утерусу, нпр полип, миом и сл)
- Ултразвучни преглед аднекса (јасно приказивање јајника и промена на јајницима , по типу цисти, фоликула, солитарних туморских маса)
- Лабораторијске анализе полних хормона (фоликулостимулирајући хормон - FSH, лутеинизирајући хормон - LH, естрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин)
- Лабораторијске анализе хормона штитасте жлезде (тиреостимулишући хормон - TSH, слободни тироксин - fT4 и слободни тријодтиронин - fT3)

Независне варијабле:

- Употреба хормонских контрацептива у последњих 10 година – утврђује се увидом у медицинску документацију и анкетирањем пацијенткиње
- Терапија лековима за кардиоваскуларне болести (антихипертензивни, диуретици, лекови за срчану инсуфицијенцију и ангину пекторис) – утврђује се увидом у картон пацијенткиње
- Терапија лековима за поремећај функције штитасте жлезде - утврђује се увидом у картон пацијенткиње
- Терапија лековима за превенцију тромбозе (нискомолекулрани хепарин, локални вазодилататори, антиварикозни лекови, лекови за стабилизацију капилара) - утврђује се на основу медицинске документације
- Терапија лековима за рад панкреаса (употреба оралних антидијабетика и употреба инсулинских препарата)
- Ранији оперативни захвати на полним органима (операција материце, јајника, јајовода) - на основу медицинске документације
- Број порођаја и број прекида трудноће - подтаке утврђујем анкетирањем пацијенткиње и уз помоћ медицинске документације
- Ранија инфламаторна обољења гениталних органа (запаљење материце, запаљење јајника и јајовода) - податке добијамо из анкетирања пацијенткиње
- Одређивање телесне тежине испитаница и израчунавањем BMI (eng, *body mass index*-BMI) помоћу одговарајућих таблица - податке добијамо од пацијенткиња анкетирањем

Збуњујуће варијабле:

- Старост – на основу података о датуму рођења које ће нам дати сама пацијенткиња
- Степен образовања – на основу података које ћемо добити анкетирањем пацијенткиње
- Место становања- на основу података које ћемо добити анкетирањем пацијенткиње
- Конзумирање алкохола – просечан број алкохолних пића недељно, утврђује се анкетирањем пацијенткиње

- Пушење цигарета - број попушених цигарета дневно-утврђујемо анкетирањем пацијенткиње
- Начин исхране - да ли у исхрани доминира храна биљног или животињског порекла - податке добијамо анкетирањем
- Физичка активност - просечан број пређених километара у току дана - до података долазимо анкетирањем пацијенткиње
- Време ступања у први сексуални однос - податке добијамо анкетирањем пацијенткиња
- Смрт блиског члана породице – податке добијамо анкетирањем пацијенткиње

2.7.5 Снага студије и величина узорка

Величина узорка се израчунава на основу следећих параметара: (1) жељене снаге студије од најмање 80%; (2) вероватноће статистичке грешке првог типа од највише 5% (алфа = 0.05); (3) заступљености независне варијабле „присуство опсесивно компулзивног поремећаја“ у групи са дисфункционалним крварењем од 22.9% и у контролној групи од 3.1% добијене из студије Каућан и сарадници . За израчунавање величине узорка користићемо двострани χ^2 тест за процену разлике у учесталости категоријске варијабле међу групама. Сама калкулација величине узорка на основу претходних параметара је спроведена помоћу G-power програма, верзија 3.1. на основу унетих параметара и калкулације произилази да је потребна величина узорка 45 пацијенткиња по групи, тј. укупно, минимално 90 пацијенткиња

2.7.6 Статистичка анализа

Статистичка обрада података ће бити рађена у статистичком програму *SPSS 19.0* за *Windows* (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp, USA). Подаци ће бити анализирани коришћењем дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од непараметријских статистичких тестова биће коришћен χ^2 тест или Фишеров тест, од параметријских тестова т-тест независних узорака и ANOVA – једнофакторска анализа варијансе. Логистички регресиони модел ће бити коришћен да се процени могућа веза између дисфункционалног перименопаузалног продуженог крварења и фактора ризика за његов настанак. Корелација ће бити рађена уз помоћ Пирсоновог и Спирмановог коефицијента корелације. Као ниво статистичке значајности разлика, биће узета уобичајена вредност $p < 0,05$. За приказивање просечних вредности биће коришћене аритметичке средине и стандарне девијације. Подаци ће бити приказани табеларно и помоћу графикана.

2.7 Очекивани резултати докторске дисертације

Пременопауза почиње обично након 40.године и завршава се са менопаузом. Менструални циклуси постају ирегуларни, крварења трају дуже и постају интензивнија. Перименопауза почиње са појавом климактеричних симптома и завршава се годину дана после менопаузе. Перименопауза је период у животу жене током кога се врло често јављају многе хроничне незаразне болести (повишен крвни притисак, шећерна болест, гојазност) које захтевају примену свакодневне терапије. У перименопаузи се могу јавити и одређени психички проблеми чија се појава може везати за поремећаје хормоског статуса током перименопаузе. Перименопаузу карактеришу и различити поремећаји ,како функционални тако и органски,самих репродуктивних органа.

Значај овог истраживања је у томе што нам резултати које очекујемо могу помоћи да одговоримо на питање: да ли присуство одређених патолошких промена на гениталним органима у млађем животном добу може бити узрок перименопаузалних дисфункционалних крварења и да ли лечење тих симптома и поремећаја може да превенира њихов настанак. Значајан клинички допринос биће и одговор на питање: да ли употреба хормонске суспституционе терапије може бити од користи у превенцији перименопаузалних дисфункционалних крварења?.

2.8 Оквирни садржај дисертације

Овим истраживањем желимо да покажемо које карактеристике пацијенткиња у перименопаузи су повезане са настанком дисфункционалног крварења из утеруса, и који то фактори ризика могу довести до испољавања овог типа крварења у перименопаузи. Користићемо клиничке показатеље (гинеколошки преглед, ултразвучни преглед, лабораторијске анализе), постојећу медицинску документацију као и анкетирање пацијенткиња.

Желимо да испитамо и да ли се појава перименопаузалних дисфункционалних крварења може довести у везу са појавом различитих хроничних болести (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус- инсулин зависни или инсулин независни, хронична опструктивна болест плућа, хроничне болести јетре) и употребом лекова у лечењу тих обољења (АЦЕ инхибитори, бета блокатори, кардиотонички гликозиди, орални антидијабетици, аналози инсулина).

3. Предлог ментора

Комисија за ментора докторске дисертације “Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем“ предлаже **проф. др Слободана Јанковића**, редовног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област фармакологија. Предложени наставник испуњава услов за ментора докторске дисертације у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Проф. др Слободан Јанковић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

Стручни радови ментора:

1. Nikolic VN, Jankovic SM, Deljanin-Ilic M, Stojanovic SS, Nikolic ML, Zivanovic S, Stokanovic D, Jevtovic-Stoimenov T, Milovanovic JR. Population Pharmacokinetic Analysis of Bisoprolol in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018; 43(1): 35-44.
2. Djordjevic ZM, Folic MM, Jankovic SM. Correlation between cefepime utilisation and Pseudomonas aeruginosa resistance rates to β -lactams and carbapenems in patients with healthcare-associated infections. *J Glob Antimicrob Resist* 2017; 13: 60-64.
3. Jankovic SM, Dajic M, Jacovic S, Markovic S, Papic T, Petrusic T, Radojkovic M, Rankovic A, Tanaskovic M, Vasic M, Vukicevic D, Zaric RZ, Kostic M. Measuring Patients' Knowledge About Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Patient Saf* 2016 doi: 10.1097/PTS.0000000000000244
4. Stefanović S, Janković SM, Novaković M, Milosavljević M, Folić M. Pharmacodynamics and common drug-drug interactions of the third-generation antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14(2):153-159.
5. Djordjevic ZM, Folic MM, Jankovic SM. Previous Antibiotic Exposure and Antimicrobial Resistance Patterns of Acinetobacter Spp and Pseudomonas aeruginosa Isolated From Patients with Nosocomial Infections. *Balkan Med J* 2017;34(6):527-533
6. Ilić D, Bukumirić Z, Janković S. Drug-related problems in patients with osteoporosis. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(3):261-5

4. Научна област докторске дисертације

Медицина. Ужа научна област – Клиничка и експериментална фармакологија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **Проф. др Горан Бабић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
3. **Проф. др Мирослав Раденковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија Клиничка фармација и токсикологија, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

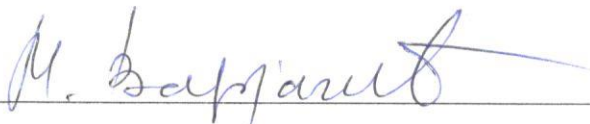
На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове, Комисија закључује да кандидат **др Раденко Ивановић** испуњава све услове прописане Статутом факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Комисија је утврдила да се ради о оригиналном научном делу које има за циљ да испита карактеристике пацијенткиња код којих долази до појаве перименопаузалних дисфункционалних крварења, као и факторе ризика за њихов настанак. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, а методологија је јасна.

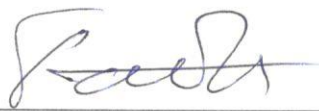
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **др Раденка Ивановића** „Карактеристике пацијенткиња са дисфункционалним перименопаузалним крварењем“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу ужа научна област Гинекологија и акушерство, председник;



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



3. **Проф. др Мирослав Раденковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија Клиничка фармација и токсикологија, члан;



У Крагујевцу, 20.04.2018.