

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

11. 02. 2022	
05	1375

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, IV-03-6/24 од 19.01.2022. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Јоване Милосављевић** под називом:

“Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода”

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Александра Димитријевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник
2. **Доц. др Петар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. **Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Јована Милосављевић** 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

Јована Милосављевић 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 фармацевтски 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 26.09.2018. године са просечном оценом 9,43 (9 и 43/100). Стручни испит за доктора медицине положила је 27.08.2019. године пред испитном комисијом Министарства здравља. Докторске студије - Докторска школа - медицинске науке, смер Клиничка и експериментална фармакологија, уписала је 27.09.2019. 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 17.09.2021. 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 уrogenиталног 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.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: “Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода”

Предмет: Одређивање фазе трудноће у којој најчешће долази до појаве интраутериног застоја у расту плода (*fetal growth restriction- FGR*), испитивање повезаности између појаве *FGR* и ниске телесне тежине плода на рођењу (*small for gestational age- SGA*), као и идентификација фактора који утичу на појаву *FGR* и *SGA* и квантификација јачине њиховог утицаја.

Хипотезе:

1. До појаве интраутериног застоја у расту плода најчешће долази током трећег триместра трудноће.
2. Појава *FGR* у било ком тренутку у трудноћи повећава ризик од развоја *SGA* плода.
3. Пушење у трудноћи је фактор ризика за појаву *FGR* и *SGA* плода.
4. Хипертензија у трудноћи је фактор ризика за појаву *FGR* и *SGA* плода.
5. Тромбофилија у трудноћи је фактор ризика за појаву *FGR* и *SGA* плода.
6. Примена блокатора калцијумских канала у трудноћи повећава ризик за појаву *FGR* и *SGA* плода.
7. Примена кортикостероида у трудноћи повезана је са повећаним ризиком од појаве *FGR* и *SGA* плода.
8. Примена антибиотика у трудноћи повезана је са повећаним ризиком од појаве *FGR* и *SGA* плода.
9. Исхрана богата воћем и поврћем у трудноћи смањује ризик од појаве *FGR* и *SGA* плода.
10. Исхрана богата намирницама из групе меса, рибе или јаја смањује ризик од појаве *FGR* и *SGA* плода.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат Јована Милосављевић објавила је рад у коме је први аутор у часопису категорије M23 који се публикује на једном од водећих светских језика, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

- **Milosavljević JZ, Milosavljević MN, Arsenijević PS, Milentijević MN, Stefanović SM.** The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on male and female fertility: a brief literature review. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2021. doi: 10.1080/13651501.2021.1872647. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Застој у расту плода (*fetal growth restriction- FGR*) подразумева успорење раста плода чији је потенцијал за раст већи од достигнутог. *FGR* се може јавити у било ком тренутку у току трудноће и најчешће се дефинише као стање у којем је процењена интраутерина телесна

тежина фетуса испод 10-ог центила на кривуљи предвиђене телесне тежине фетуса за гестацијску старост и пол. Уколико је порођајна телесна тежина фетуса испод 10-ог центила од предвиђене, таква новорођенчад се означавају као мала за гестацијску старост (*small for gestational age- SGA*). На основу вредности основних анатомских параметара развоја фетуса, као што су обим главе (*head circumference- HC*), обим стомака (*abdominal circumference- AC*), дужина бутне кости (*femur length- FL*) и бипаријетални дијаметар (*biparietal diameter- BPD*), разликујемо симетричан и асиметричан *FGR*. Код фетуса са симетричним *FGR*-ом уочава се пропорционални застој у развоју свих параметара раста плода, док су код асиметричног *FGR*-а само вредности *AC* испод 10-ог центила, при чему су вредности осталих параметара раста фетуса у границама нормале. *FGR* је важан клинички проблем удружен са бројним компликацијама, будући да фетуси са *FGR*-ом имају већу стопу неонаталног морталитета и морбидитета у поређењу са фетусима који се нормално развијају, као и већи ризик од касније појаве метаболичких, кардиоваскуларних, когнитивних, социјалних и бихејвиоралних проблема. Преваленција *SGA* показује значајне социо-географске варијације и креће се од 11% у развијеним земљама па до 34% у неразвијеним и земљама у развоју.

Упркос развоју ултразвучних дијагностичких метода које се могу користити за рано откривање *FGR*-а, резултати досадашњих студија указују да у чак 75% случајева интраутерини *FGR* остаје непрепознат све до рођења. Када је у питању неризична трудноћа, стопа откривања *FGR* је још мања и износи свега 15%. Због тога је процена постојања фактора ризика изузетно важан елемент скрининга *FGR*.

2.5. Значај и циљ истраживања

Обзиром да досадашња искуства показују да, упркос примени софистицираних ултразвучних и других дијагностичких метода, интраутерини застој у расту плода често остаје непрепознат, резултати ове студије могу бити како од изузетног научног, тако и практичног значаја. Идентификовани фактори ризика се могу имплементирати у клиничку праксу као важан допунски елемент скрининга фето-ембрионалног застоја раста плода, што може допринети благовременом препознавању трудноћа праћених неадекватним растом плода, адекватном збрињавању таквих трудница и превенцији развоја соматских компликација и поремећаја интелектуално-когнитивних способности новорођенчади.

Обзиром на низ, и у доменима модерне медицине, и даље актуелних непознаница везаних за тематику ове докторске дисертације, постављени су следећи конкретни циљеви:

1. Открити у којој фази трудноће најчешће долази до појаве интраутериног застоја у расту плода.

2. Испитати повезаност између појаве *FGR* током трудноће и развоја *SGA* плода.

3. Идентификовати факторе који утичу на појаву *FGR* и *SGA* и квантификовати јачину њиховог утицаја.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

До сада је спроведено више епидемиолошких и клиничких истраживања којима су детектовани бројни фактори ризика који предиспонирају појаву застоја раста плода. Прву групу чине фактори ризика од стране мајке, као што су старија животна доб, историјат гестацијског дијабетеса или хипертензије, потхрањеност или прекомерна телесна тежина, конзумирање алкохола или цигарета. Другу групу чине фактори ризика од стране плода, где спадају различите инфекције плода, конгениталне малформације и вишеструка гестација. Коначно, различите аномалије плаценте, као што су тумори, мозаицизам и *placenta praevia* такође могу да предиспонирају појаву застоја раста плода.

Ипак, постоје бројне контроверзе када је у питању утицај појединих фактора ризика на појаву *FGR*-а. Резултати неких аутора показују да хронична хипертензија не представља фактор ризика за појаву *FGR*-а. Сличне контроверзе постоје и по питању утицаја антихипертензива из групе блокатора калцијумских канала на степен развоја плода. Тако се у литератури могу пронаћи студије у којима су блокатори калцијумских канала идентификовани као предиктори појаве *SGA*, али и студије у којима није уочена статистички значајна повезаности између примене калцијумских антагониста током трудноће и мање телесне тежине новорођенчади.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Ретроспективно-проспективна кохортна студија, уз могућност да у кохортну студију буде “усађена” и студија случај-контрола.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживачку популацију ће чинити труднице чија ће се контрола и праћење трудноће вршити у оквиру Клинике за гинекологију и акушерство, Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу. Испитанице ће се у студију укључивати на основу добровољног пристанка, узетог након упознавања са студијом усменим и писменим путем, као и потписивањем формулара за Информативни пристанак испитаника. За спровођење овог истраживања постоји сагласност Етичког одбора Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу (број одлуке 01/20-661).

Укључујући критеријуми за учествовање у студији су:

- Потврђена трудноћа код испитанице од стране специјалисте гинекологије (биохемијским и/или ултразвучним прегледом)
- Старост труднице од најмање 18 година
- Спровођење првог контролног ултразвучног прегледа труднице у оквиру Клинике за гинекологију и акушерство Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу у току првог триместра трудноће (до краја 12. гестационе недеље)
- Писани информисани пристанак за учествовање у студији

Искључујући критеријуми су:

- Труднице млађе од 18 година
- Потврђен висок ризик за генетске аномалије плода (Даунов синдром, Едвардсов синдром, и друге хромозомске аберације плода) комбинацијом ултразвучног и биохемијског прегледа (*double-test*) у току 12. недеље трудноће
- Функционална неписменост труднице
- Труднице које не говоре српски језик

2.7.3. Узорковање

У студији ће се користити “згодни” узорак консекутивног типа (биће регрутоване редом све труднице које задовољавају укључујуће критеријуме).

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Зависне варијабле:

- Интраутерини степен развоја плода- Ова варијабла биће мерена кроз процењену телесну тежину плода (*estimated fetal weight- EFW*) на ултразвучном прегледу, након чега ће она бити анализирана употребом стандардних перцентуалних кривуља прилагођених гестацијској старости и полу фетуса. *EFW* ће се рачунати након ултразвучног одређивања вредности за *AC*, *HC*, *FL* и *BPD* употребом следећих формула:

1. Хадлок 1 формула: $EFW (g) = 10^{(1,3596 + 0,0064 \times HC + 0,0424 \times AC + 0,174 \times FL + 0,00061 \times BPD \times AC - 0,00386 \times AC \times FL)}$

2. Хадлок 3 формула: $EFW (g) = 10^{(1,335 - 0,0034 \times AC \times FL + 0,0316 \times BPD + 0,0457 \times AC + 0,1623 \times FL)}$
3. Хадлок 4 формула: $EFW (g) = 10^{(1,326 - 0,00326 \times AC \times FL + 0,0107 \times HC + 0,0438 \times AC + 0,158 \times FL)}$

Фетуси чија се *EFW* буде налазила између 10. и 90. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној гестацијској старости и полу фетуса биће сврставани у групу са нормалним развојем, док ће фетуси са *EFW* мањом од 10. центила на перцентуалној кривуљи бити означени као *FGR*. Ова зависна варијабла ће бити мерена најмање по једном у току другог и трећег триместра.

- Степен развоја плода на порођају- Новорођенчад чија се порођајна тежина буде налазила између 10. и 90. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној старости плода на порођају и полу биће сврставани у групу са нормалним развојем, док ће новорођенчад са тежином мањом од 10. центила на перцентуалној кривуљи бити означена као *SGA*.

Независне варијабле:

- Квалитет и разноврсност исхране током трудноће. Подаци ће се прикупљати употребом посебно дизајнираног упитника, чије психометријске карактеристике ће бити претходно тестиране.
- Употреба лекова током трудноће (антихипертензивни, антиепилептици, антикоагуланси, антибиотици, антимикотици, антидепресиви, кортикостероиди и друге групе лекова). Подаци ће се прикупљати помоћу посебно осмишљеног упитника и увидом у медицинску историју трудница.
- Аномалије и малформације утеруса и плаценте (малформације утеруса, субхорионални хематом, плацентални мозаицизам и друге аномалије и малформације). Подаци о присуству поменутих аномалија добијаће се увидом у медицинску документацију пацијенткиња.
- Коморбидитети (дијабетес, хипертензија, тахикардија и друге аритмије, анемија, тромбофилија, епилепсија, гојазност, присуство инфекција урогениталног тракта и других хроничних и акутних болести). Подаци о присуству поменутих коморбидитета прикупљаће се увидом у медицинску документацију пацијената.

Збуњујуће варијабле:

- Социо-демографски подаци труднице: старост, степен образовања, место становања, број претходних порођаја, број претходних побачаја. Подаци ће се прикупљати помоћу посебно осмишљеног упитника и увидом у медицинску документацију трудница.
- Пол фетуса. Подаци ће се прикупљати ултразвучним прегледом и увидом у медицинску документацију трудница након порођаја.
- Супституциона терапија гвожђем. Подаци ће се прикупљати помоћу посебно осмишљеног упитника и увидом у медицинску документацију трудница.
- Животне навике: пушење, конзумирање алкохола и психоактивних супстанци. Подаци ће се прикупљати помоћу посебно осмишљеног упитника.
- Лабораторијски параметри: комплетна крвна слика, вредности серумског албумина, гвожђа, укупног билирубина, урее, креатинина. Подаци ће се прикупљати увидом у медицинску документацију трудница.
- Термин порођаја (порођаји пре 37. недеље сматраће се превременим, а тако рођена деца ће се посматрати као недоношчад; нормалан термин порођаја од 37. до 42. недеље трудноће). Подаци ће се прикупљати увидом у медицинску документацију трудница након порођаја.
- Облик трудноће: нулипаратет, вишеструка трудноћа, трудноћа индукована ин витро фертилизацијом, инсеминацијом или другим методама вештачке оплодње. Подаци ће се прикупљати помоћу посебно осмишљеног упитника и увидом у медицинску документацију трудница.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Потребна величина узорка израчуната је на основу следећих параметара: дефинисана снага студије (P) у овом истраживању ће бити 80%, док ће вероватноћа статистичке грешке првог типа (α) бити 5%. Као варијабла за израчунавање потребне величине узорка употребљена је зависна варијабла- степен развоја плода према утицају независне варијабле пушење. Укупна величина узорка израчуната је на основу програма *G power* и коришћењем теста *Proportions: Difference between two independent proportions, z-test*. Вредности за $p1$ и $p2$ пронађени су литературно на основу резултата опсервационе студије, у којој је показано да су 33,6% трудница чија су деца рођена као *SGA* биле пушачи ($p2=0.336$), док је у групи трудница чија су деца рођена са телесном тежином која је била адекватна за гестацијску старост проценат пушача износио 19,5 ($p1=0,195$). Израчуната укупна величина узорка применом ових

параметара износи 242 труднице. Имајући у виду проспективни карактер студије и могућност губитка испитаница, за потребе истраживања биће коришћен узорак за 20% већи од израчунатог, што значи да ће истраживањем бити обухваћено најмање 300 трудница.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка обрада података вршиће се употребом *SPSS* софтверског пакета, верзија 18 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*). Подаци ће се најпре обрађивати методама дескриптивне статистике. У дескриптивној анализи ће прво бити испитана нормалност расподеле вредности континуалних варијабли, а затим ће оне бити описане средњом вредношћу и стандардном девијацијом (у случају нормалне расподеле), односно медијаном и интерквartilним опсегом. Категоријске варијабле ће бити описане учесталошћу и релативним бројевима. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на посматране дихотомне исходе (као и интеракције између предикторских варијабли) испитиваће се помоћу униваријантне и мултиваријантне логистичке регресије, а јачина повезаности ће бити изражена вредностима сировог и коригованог *OR (Odds Ratio)* са припадајућим 95% интервалом поверења (95% *CI*). Резултати анализа сматраће се статистички значајним ако је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5%, док ће на клиничку значајну повезаност узрока и исхода указивати вредности $OR > 3$ са 95% *CI* који не обухвата јединицу.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да резултати ове студије допринесу идентификацији и квантификацији фактора који у значајнијој мери утичу на појаву фето-ембрионалног застоја у расту плода. То се нарочито односи на придружене болести трудница, као и на карактеристичне групе лекова који се примењују за њихово лечење.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Застој у расту плода (*FGR*) се дефинише као стање у којем је процењена интраутерина телесна тежина фетуса испод 10-ог центила на кривуљи предвиђене телесне тежине фетуса за гестацијску старост и пол. Новорођенчад чија порођајна тежина је испод 10-ог центила од предвиђене се означавају као мала за гестацијску старост (*SGA*). Упркос развоју ултразвучних дијагностичких метода које се могу користити за рано откривање *FGR*-а, резултати досадашњих студија указују да у чак 75% случајева интраутерини *FGR* остаје непрепознат све до рођења. Када је у питању неризична трудноћа, стопа откривања *FGR* је још мања и износи свега 15%. Због тога је процена постојања фактора ризика изузетно важан елемент скрининга *FGR*.

Ово истраживање ће се спровести као ретроспективно-проспективна кохортна студија, уз могућност да у кохортну студију буде “усађена” и студија случај-контрола. Истраживачку популацију ће чинити труднице чија ће се контрола и праћење трудноће вршити у оквиру Клинике за гинекологију и акушерство, Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу. Интраутерини степен развоја плода биће мерен кроз процењену телесну тежину плода (*estimated fetal weight- EFW*) на ултразвучном прегледу, након чега ће она бити анализирана употребом стандардних перцентуалних кривуља прилагођених гестацијској старости и полу фетуса. Фетуси чија се *EFW* буде налазила између 10. и 90. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној гестацијској старости и полу фетуса биће сврставани у групу са нормалним развојем, док ће фетуси са *EFW* мањом од 10. центила бити означени као *FGR*. Новорођенчад чија се порођајна тежина буде налазила између 10. и 90. центила на перцентуалној кривуљи прилагођеној старости плода на порођају и полу биће сврставани у групу са нормалним развојем, док ће новорођенчад са тежином мањом од 10. центила бити означени као *SGA*. Утицај већег броја независних и збуњујућих варијабли на посматране дихотомне исходе испитиваће се помоћу униваријантне и мултиваријантне логистичке регресије.

Очекује се да резултати ове студије допринесу идентификацији и квантификацији фактора који у значајнијој мери утичу на појаву фето-ембрионалног застоја у расту плода. То се нарочито односи на придружене болести трудница, као и на карактеристичне групе лекова који се примењују за њихово лечење. Идентификовани фактори ризика се могу имплементирати у клиничку праксу као важан допунски елемент скрининга фето-ембрионалног застоја раста плода, што може допринети благовременом препознавању трудноћа праћених неадекватним растом плода, адекватном збрињавању таквих трудница и превенцији развоја соматских компликација и поремећаја интелектуално-когнитивних способности новорођенчади.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације предлажу се проф. др Ивана Живановић-Мачужић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија и проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација. Предложени наставници испуњавају 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 Ивана Живановић-Мачужић и проф. др Слободан Јанковић поседују стручне и научне квалификације у складу са предметом истраживања и планираним методолошким приступом.

Радови проф. др Иване Живановић-Мачужић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Ilic M, Kocic S, Radovanovic D, Zivanovic Macuzic I, Ilic I. Trend in esophageal cancer mortality in Serbia, 1991-2015 (a population-based study): an age-period-cohort analysis and a joinpoint regression analysis. *J BUON*. 2019;24(3):1233-1239.
2. Kovačević M, Živanović-Mačuzić I, Milosavljević J, Luković T, Aleksić D, Gavrilović J, Milosavljević M, Janković S and Pejčić A. Amygdala Volumes in Autism Spectrum Disorders: Meta-analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders* 2021; doi.org/10.1007/s40489-021-00281-8.
3. Janjusević N, Vulović M, Radunović A, Jovanović M, Vasić-Vilić J, Živanović-Mačuzić I, Simović A, Milev B and Jeremić D. Estimation of the posterior tibial slope on MR images in Serbian population. *Vojnosanitetski Pregled* 2018; 75(2): 154–158.
4. Ilic M, Ilic I, Stojanovic G, Zivanovic-Macuzic I. Association of the consumption of common food groups and beverages with mortality from cancer, ischaemic heart disease and diabetes mellitus in Serbia, 1991-2010: an ecological study. *BMJ Open*. 2016;6(1):e008742.
5. Ognjanović N, Jeremić D, Živanović-Mačuzić I, Sazdanović M, Sazdanović P, Tanasković I, Jovanović J, Popović R, Vojinović R, Milošević B, Milosavljević M, Stojadinović D, Toševski J, Vulović M. MDCT angiography of anatomical variation of the coeliac trunk and superior mesenteric artery. *Arch Biol Sci* 2014;66(1):233-240.
6. Jeremić D, Kocić S, Vulović M, Sazdanović M, Sazdanović P, Jovanović B, Jovanović J, Milanović Z, Đonović N, Simović A, Parezanović-Ilić K, Maliković A, Toševski J, Živanović-Mačuzić I. Anthropometric study of the facial index in the population of central Serbia. *Arch Biol Sci* 2013;65(3):1163-1168.

Радови проф. др Слободана Јанковића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug -drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1-6.

2. Folić N, Folić M, Marković S, Andjelković M, Janković S. Risk factors for the development of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(3-4):146-52.
3. Djordjevic ZM, Markovic-Denic L, Folic MM, Igrutinovic Z, Jankovic SM. Health care-acquired infections in neonatal intensive care units: risk factors and etiology. *Am J Infect Control.* 2015;43(1):86-8.
4. Janjić V, Milovanović DR, Zecević DR, Loncar D, Laban O, Stepanović M, Varjarić M, Obradović S, Dejanović SD, Janković S. Zuclopenthixol decanoate in pregnancy: successful outcomes in two consecutive offsprings of the same mother. *Vojnosanit Pregl.* 2013;70(5):526-9.
5. Folic MM, Jankovic SM, Varjarić MR, Folic MD. Effects of methyldopa and nifedipine on uteroplacental and fetal hemodynamics in gestational hypertension. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(1):31-9.
6. Loncar D, Varjarić M, Novakovic T, Milovanovic D, Jankovic S. Correlation between serum biochemical markers and early amniocentesis in diagnosis of congenital fetal anomalies. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(1):9-14.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Александра Димитријевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник
2. **Доц. др Петар Арсенијевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан
3. **Проф. др Зоран Тодоровић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и токсикологија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, кандидат Јована Милосављевић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је прецизна и јасна.

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација Јоване Милосављевић бити од великог научног и практичног значаја у домену идентификације и квантификације фактора који у значајнијој мери утичу на појаву фето-ембрионалног застоја у расту плода.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Јоване Милосављевић под називом **“Фактори удружени са фето-ембрионалним застојем у расту плода”** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство,

председник

Aleksandra Dimitrijevic

Доц. др Петар Арсенијевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан

Petar Arsenijevic

Проф. др Зоран Тодоровић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Фармакологија, Клиничка фармакологија и

токсикологија, члан

Zoran Todorovic

У Крагујевцу, _____ 2022. године.