

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**1. ОДЛУКА НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-543/3-1 од 27.01.2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Тање Лазић Митровић, под називом:

**„ УТИЦАЈ ПРОЛАЗНЕ ХИПОТЕРМИЈЕ И ЛОШЕ МЕТАБОЛИЧКЕ АДАПТАЦИЈЕ НА ПЕРИНАТАЛНИ МОРБИДИТЕТ КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ СА ИНТРАУТЕРУСНИМ ЗАСТОЈЕМ У РАСТУ“**

На основу одлуке Наставно-научног већа формирана је Комисија у саставу:

1. **проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник
2. **проф. др Јасмина Кнежевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан
3. **проф. др Младенко Васиљевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београд за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан

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

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат Тања Лазић Митровић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1. КРАТКА БИОГРАФИЈА КАНДИДАТА**

Тања Лазић Митровић рођена је 01.10.1964. године у Љубовији. Основну школу завршила у Љубовији. Средњу школу завршила у Београду. Носилац Вукове дипломе у основној и средњој школи. Медицински факултет Универзитета у Београду завршила 1990. године. Специјализацију из педијатрије на Медицинском факултету Универзитета у

Београду завршила 2000. године са одличним успехом. Ужу специјализацију из неонатологије уписала на Медицинском факултету Универзитета у Београду и положила усмени субспецијалистички испит 2005. године са оценом десет. На Медицинском факултету Универзитета у Београду 2007. године одбранила рад из уже специјализације под насловом "Морбидитет терминске новорођенчади са интраутерусним застојем у расту" и стекла звање субспецијалисте из неонатологије. Завршила Школу за примену ултразвука на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2002. године, Школу трансфонтанеларне ехосонографије 2005. године и Школу ултразвука у педијатрији УДК Тиршова, Београд 2011. године. Од 2009/2010. године уписала Докторске академске студије из области Хумана репродукција и развој на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Положила завршни докторантски испит 2013. године са оценом десет. Стално запослена у Београду, у ГАК "Народни фронт" на Одељењу неонатологије, а од 2007. године као субспецијалиста неонатолог на месту шефа Одсека неонаталне специјалне неге и патологије.

Према мишљењу Председништва Српског лекарског друштва у Београду 2008. године додељен назив Примаријуса.

Континуирану медицинску едукацију наставља кроз бројне семинаре, симпозијуме и конгресе из области неонатологије и перинатологије, на којима редовно износи резултате свог рада. Била предавач у "Школи родитељства" у ГАК "Народни фронт", а била предавач у "Школи за унапређење репродуктивног здравља и планирање породице". Члан Српског лекарског друштва и учествује у раду Педијатријске секције.

Аутор и коаутор више радова из области педијатрије, неонатологије и перинатологије.

## **2.2. НАСЛОВ, ПРЕДМЕТ И ХИПОТЕЗЕ ДОКТОРСKE ТЕЗЕ**

### **Наслов:**

„Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту"

### **Предмет:**

Ова студија ће испитивати утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту (ИУЗР). Од овог студијског истраживања очекује се да укаже да су пролазна хипотермија и лоша метаболичка адаптација транзиторног периода, водећи фактори ризика код ИУЗР и могу се користити као прогностички фактори морбидитета новорођенчади рођених са ИУЗР.

### **Хипотезе:**

1. Постоји статистички значајно повећана учесталост пролазне хипотермије код новорођенчади са ИУЗР.
2. У подгрупи предтерминске новорођенчади и подгрупи са асиметричним ИУЗР статистички значајно је повећана учесталост ране хипотермије.

3. Постоји статистички значајно повећана учесталост хипоксије и хипогликемије у студијској у односу на контролну групу у транзиторном периоду метаболичке адаптације.
4. Постоји статистички значајно повећана учесталост патолошке варијанте енергетског троугла у односу на нестабилан енергетски троугао у студијској групи пацијената у транзиторном периоду метаболичке адаптације.
5. Код пацијената у студијској групи је статистички значајно повећана учесталост морбидитетних стања (перинаталне асфиксије, хипогликемије, хипокалцемије, респираторног дистрес синдрома, хипербилирубинемije).
6. Постоји утицај пролазне хипотермије и утицај лоше метаболичке адаптације 3X НЕТ (патолошка варијанта неонаталног метаболичког троугла) на најчешћа морбидитетна стања код новорођенчади са ИУЗР.

### 2.3. ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ПРИЈАВУ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат Тања Лазих Митровић је као први аутор објавила рад у целини у научном часопису са рецензијом који излази на једном од светских језика, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- **Lazić Mitrović T, Miković Ž, Mandić V, Hajnal Avramović L, Ćećez Đ, Stanimirović A, Janković B. Neonatal Abstinence Syndrome – Diagnostic Dilemmas in the Maternity Ward. Srp Arh Celok Lek 2015; 143(9-10) M23**

### 2.4. ПРЕГЛЕД СТАЊА У ПОДРУЧЈУ ИСТРАЖИВАЊА

Новорођенчад која су била под условима који ограничавају раст интраутерусно, не остварују свој генетски програмиран потенцијал раста, представљају високо ризичну групу - категоришу се као интраутерусни застој у расту (ИУЗР). Инциденца рађања новорођенчади са ИУЗР варира од 3-8% у развијеним и 6-30% у земљама у развоју. Перинатални морбидитет је 4-6 пута већи него у општој популацији, а половина ове деце има трајни морбидитет. Узрочно последична веза феталног раста и адултног здравља, повезује ИУЗР и ризик за метаболички синдром (коронарна болест, артеријска хипертензија, инсулинска резистенција, дислипидемије). Све више се претпоставља да се "фетално програмирање метаболизма" дешава у раном постнаталном периоду.

Продужена фетална хипоксемија и малнутриција, одражава се у раном постнаталном периоду одложеном и отежаном метаболичком адаптацијом и високим морбидитетом новорођенчади са ИУЗР. Метаболичка адаптација, није тако драматична као кардиореспираторна, али је подједнако важна за преживљавање новорођенчета у

спољашњој средини. У питању су бројни, међусобно повезани процеси, који се најједноставније приказују неонаталним метаболичким енергетским троуглом (НЕТ).

Три тачке троугла, нормотермија, нормогликемија, нормоксија, почетне су тачке стабилног НЕТ, добре метаболичке адаптације, у транзиторном периоду, који обухвата првих шест до 12 сати након рођења. То није прост временски интервал, већ утиче на перинатални морбидитет и морталитет. Патолошку варијанту НЕТ (3Х НЕТ) чине хипотермија, хипогликемија и хипоксија. Они су показатељи немогућности адаптације из феталног статуса трансплацентарног уноса топлоте, глукозе, кисеоника на екстраутерусно окружење.

Код фетуса који заостаје у расту, у условима хроничне хипоксемије долази до хипоксије, активирања анаеробног метаболизма, ексцесивне потрошње хранљивих материја, продубљивања ацидозе из чега проистиче карактеристична структура морбидитета и чини их предиспонираним за хипотермију, хипогликемију, хипоксију.

Након рођења, регулација њихове телесне температуре је измењена. Имају уже границе термонеутралне средине у односу на еутрофичну новорођенчад.

Ова група новорођенчади осетљивија је на порођајне контракције, имају склоност ка перинаталној асфиксији. Стрес расхлађењем, повећава потрошњу кисеоника, продубљује ацидозу и перинаталну асфиксију, долази до продубљивања респираторних проблема, а тиме долази до продубљивања свих морбидитетних стања. Глукоза бива искоришћена за одбрану од хлађења. Мали депои глукозе код ИУЗР, функционално незрели ензимски систем гликогенолизе и глуконеогенезе као и дејство стресних фактора (хипоксије и хипотермије), надовезује се на пренаталну угроженост плода и склоност ка хипогликемији. Сви наведени проблеми значајно се повећавају ако је дете рођено пре термина.

## **2.5. ЗНАЧАЈ И ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА СА СТАНОВИШТА АКТУЕЛНОСТИ У ОДРЕЂЕНОЈ НАУЧНОЈ ОБЛАСТИ**

Збрињавање новорођенчади са ИУЗР стоји у основи пирамиде праћења и спречавања касних последица код ове деце. Како се фетус адаптира на сиромашну исхрану "in utero", трајно мењајући свој метаболизам, основни задатак неонатолога јесте откривање и спречавање патолошких стања која продубљују и доводе до лоше метаболичке адаптације.

Од ове студије се очекује да укаже, да су пролазна хипотермија и 3Х НЕТ уско повезани са патолошким ентитетом ИУЗР и да представљају водећи фактори ризика у транзиторном периоду метаболичке адаптације доводећи до повећаног морбидитета.

Пролазна хипотермија и патолошка варијанта неонаталног енергетског троугла могу се користити као прогностички фактори морбидитета код ИУЗР, што представља корак напред у дијагностичко терапијском приступу (правовременог скрининга и спречавања компликација) и доприноси смањењу морбидитета ове високо ризичне групе деце.

## 2.6. ВЕЗА СА ДОСАДАШЊИМ ИСТРАЖИВАЊИМА

Више аутора је објавило своја истраживања са новорођеном децом, која су била у условима који ограничавају раст интраутеро. У тим истраживањима су показали да међусобно испреплетани поремећени механизми температурне стабилности, глукозне хомеостазе и респираторне адаптације, као и њихове узрочно последичне везе, чине основу неадекватне метаболичке адаптације и патолошког неонаталног енергетског троугла (3X HET).

Продужена фетална хипоксемија и малнутриција, одражава се у раном постнаталном периоду продуженом и отежаном метаболичком адаптацијом и високим морбидитетом новорођенчади са ИУЗР. У питању су бројни, међусобно повезани процеси, који се најједноставније приказују неонаталним метаболичким енергетским троуглом (HET).

Три тачке троугла, нормотермија, нормогликемија и нормоксија, почетне су тачке стабилног HET и добре метаболичке адаптације. Патолошку варијанту HET (3X HET) чине хипотермија, хипогликемија и хипоксија. *Aylott Merion* указује да проблеми у једном елементу енергетског троугла продубљује проблем у друга два.

Нормалан ћелијски метаболизам је аеробни, користи глукозу и кисеоник као супстрате за производњу енергије. У условима хипоксије активира се анаеробни метаболизам који као супстрат користи гликоген и мање је ефикасан. Из патофизиолошких збивања интраутеро, проистиче карактеристична структура морбидитета ове новорођенчади која их чини предиспонираним за хипотермију, хипогликемију и хипоксију.

Након рођења, регулација њихове телесне температуре је измењена. Ова група новорођенчади осетљивија је на порођајне контракције и има склоност ка перинаталној асфиксији. Стрес расхлађивањем на порођају, повећава потрошњу кисеоника, продубљује ацидозу и перинаталну асфиксију, као и респираторне проблеме. Глукоза бива искоришћена за одбрану од хлађења. *Julia Petty* наводи да се при адаптацији новорођенчета на екстраутерусни живот, сви од наведених проблема значајно повећавају ако је дете превремено рођено, јер се смеђе масно ткиво и гликоген, акумулирају у каснијим недељама трудноће. *Julia Petty* је доказала да је респираторни дистрес чест код ове деце, а додатни стрес оксидативне реакције превођења мрког масног ткива у топлоту, чини их још више компромитованим.

Телесна температура новорођенчета чини саставни део индекс клиничког ризика за бебе (CRIB skor). Рани скрининг телесне температуре, упозорава на настанак "cold stress" и одређује смернице за збрињавање и терапију ове групе пацијената.

Од наредних студија очекује се да се утврди потенцијална улога пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације као прогностичких фактора морбидитета код ИУЗР.

## 2.7. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

### А. ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање ће се обавити у виду клиничке опсервационе кохортне ретроспективне студије код новорођенчади са ИУЗР, збринутих и лечених на Одељењу неонатологије ГАК "Народни фронт" у Београду, током једногодишњег периода 2014.

године. Истраживање ће се обавити на основу анализе података добијених из историја болести новорођенчади.

## **Б. ИСПИТАНИЦИ**

Ретроспективном анализом података добијених из историја болести новорођенчади, испитаници (новорођенчад), који би припадали студијској и контролној групи били би издвојени из популације пацијената (новорођенчади) оба пола збринутих и лечених на Одељењу неонатологије ГАК "Народни фронт", у периоду од 01.01.-31.12.2014.године, под сумњом на ИУЗР (пренатално постављена дијагноза ИУЗР на основу акушерског УЗ прегледа, постнатално постављена дијагноза ИУЗР на основу клиничког аспекта новорођенчета, постнатално постављена дијагноза ИУЗР коришћењем перцентилне скале *Lubcencko*, постнатално постављена дијагноза ИУЗР коришћењем перцентилне скале Дурутовић–Глигоровић, хипотофична новорођенчад). Упоредивањем телесне масе на рођењу са усвојеним нормограмима за нашу популацију (Дурутовић–Глигоровић) базираним на гестацијским недељама и полу, у студију ће се укључити новорођенчад оба пола, као претерминска и терминска новорођенчад са ИУЗР чије одступање вредности ТМ испод 10 перцентила, за дату гестацију и пол дефинише ИУЗР.

У студију неће бити укључена новорођенчад са ИУЗР која су по одлуци Конзилијума за конгениталне аномалије преведена у другу установу одмах након рођења. Из студије ће бити искључена новорођенчад са ИУЗР код којих су у раном неонаталном периоду дијагностиковане болести метаболизма, катаболичка стања (рана неонатална сепса) урођене срчане мане (УСМ) које би својом природом обољења могла утицати на резултате планираног истраживања, као и новорођенчад која су преведена у установе терцијарног нивоа на даље лечење у раном неонаталном периоду.

### **Студијска група испитаника**

Ову групу чинила би претерминска и терминска новорођенчад оба пола са ИУЗР и регистрованом хипотермијом у првом сату након рођења. Пацијенти би били издвојени из популације пацијената са ИУЗР, рођених у ГАК "Народни фронт" који би испуњавали критеријуме предвиђене протоколом испитивања.

Критеријуми за укључивање пацијента у студију:

- Дијагностикован ИУЗР (дијагноза ИУЗР постављаће се упоређивањем телесне масе (ТМ) на рођењу са усвојеним популацијским стандардима криве нормалног раста за дату гестацију и пол Дурутовић–Глигоровић, где вредности ТМ испод 10 перцентила дефинишу ИУЗР) (18).
- Утврђена хипотермија у првом сату након рођења код новорођенчади са ИУЗР (аксиларно измерена температура нижа од 36,5°C)

Критеријуми за неукључивање пацијента у студију:

- Еутрофична новорођенчад
- Хипертрофична новорођенчад

- Новорођенчад за коју је по одлуци конзилијума за конгениталне аномалије саветовано превођење у другу установу одмах након рођења (УСМ и друге конгениталне аномалије)
- Новорођенчад са ИУЗР и нормалном телесном температуром након рођења или хипертермијом ( аксиларна температура од 36,5°C до 37,0°C и више од 37,0°C)

Критеријуми за искључивање пацијента из студије

Пацијент ће бити искључен из студије у следећим случајевима:

- Повреда протокола
- Одлука истраживача (рана сепса, УСМ, дијагностиковане у току раног неонаталног периода)

### **Контролна група испитаника**

Ову групу чинила би претерминска и терминска новорођенчад оба пола са ИУЗР без регистроване хипотермије, издвојени из исте популације пацијената као и студијска група, који испуњавају критеријуме предвиђене протоколом испитивања.

Сврха постојања ове контролне групе је упоређивање учесталости постојања хипогликемије и хипоксије као компоненти патолошке варијанте енергетског троугла са учесталосту у студијској групи, као и упоређивање учесталости постојања најчешћих морбидитетних стања код ИУЗР са испитаницима из студијске групе.

Критеријуми за укључивање испитаника:

- Дијагностикован ИУЗР (дијагноза ИУЗР постављаће се упоређивањем телесне масе на рођењу са усвојеним популацијским стандардима криве нормалног раста за дату гестацију и пол, Дурутовић-Глигоровић, где вредности испод 10 перцентила, одређују ИУЗР).
- Утврђена нормална телесна температура у првом сату након рођења (аксиларна температура од 36,5°C до 37,0°C)

Критеријуму за неукључивање испитаника:

- Еутрофична новорођенчад
- Хипертрофична новорођенчад
- Новорођенчад за коју је по одлуци конзилијума за конгениталне аномалије саветовано превођење у другу установу одмах након рођења (УСМ, конгениталне аномалије).
- Новорођенчад са хипотермијом или хипертермијом (аксиларна температура испод 36,5 °C; изнад 37,0 °C)

Критеријуми за искључивање пацијента из студије

Пацијент ће бити искључен из студије у следећим случајевима:

- Повреда протокола

- Одлука истраживача (рана сепса, удружене срчане мане дијагностиковане у току раног неонаталног периода)

## **В. УЗОРКОВАЊЕ**

Испитаници (новорођенчад) која чине узорак, биће издвојени из популације пацијената (новорођенчади) лечених на Одељењу неонатологије ГАК "Народни фронт", након упоређивања телесне масе на рођењу са усвојеним нормограмима за нашу популацију (Дурутовић-Глигоровић), базираним на гестациским недељама и полу, са одступањем вредности телесне масе испод 10 перцентила. У студију ће се укључити новорођенчад оба пола, као претерминска и терминска новорођенчад са ИУЗР.

На основу вредности измерене аксиларно телесне температуре у првом сату након рођења, новорођенчад ће се разврстати у групе. Студијска група (С) обухватиће новорођенчад са ИУЗР код којих је регистрована хипотермија (температура испод 36,5°C, измерена аксиларно, стандардним неживиним термометром). Контролну групу (К) чиниће новорођенчад са ИУЗР, без регистроване хипотермије.

Према гестациској старости групе ће бити подељене на подгрупе: ране претерминске новорођенчади са ИУЗР (до 33,6 н.г.) (С1,К1), касне претерминске новорођенчади са ИУЗР (од 34,0 до 36,6 н.г.) (С2,К2), терминске новорођенчади са ИУЗР (од 37,0 до 41,6 н.г.) (С3,К3). На основу вредности статуропондералног индекса (СПИ) према формули  $СПИ = \text{телесна маса на рођењу (g)} \times 100 / \text{телесна дужина на рођењу (cm)}^3$ , одредиће се тип застоја у расту, а затим ће групе бити подељене према типу застоја у расту, на подгрупу са симетричним ИУЗР - СПИ од 2,5 до 3,0 (С4,К4) и подгрупу са асиметричним ИУЗР - СПИ мање од 2,5 (С5,К5).

Испитиваће се учесталост ране хипотермије код новорођенчади са ИУЗР. Извршиће се упоредна анализа учесталости хипотермије у односу на гестацију и тип застоја у расту.

Анализа транзитивног периода метаболичке адаптације обухватиће анализу компоненти енергетског троугла у првих шести сати након рођења. Ретроспективном анализом резултата гасних и биохемијских анализа узоркованог биолошког материјала у првих шест сати након рођења (венске и/или капиларне "артеријализоване" крви) за статистичку обраду података узимаће се утврђена средња вредност гликемијског и кисеоничног статуса. Извршиће се упоредна анализа учесталости хипогликемије и упоредна анализа учесталости хипоксије између студијске и контролне групе. У оквиру студијске групе извршиће се упоредна анализа учесталости патолошке варијанте енергетског троугла (3Х НЕТ-хипотермија, хипогликемија, хипоксија) и учесталости нестабилног енергетског троугла (једна или две компоненте патолошке варијанте) у транзитивном периоду.

За анализу структуре перинаталног морбидитета између формираних група узеће се у обзир најчешћа морбидитетна стања карактеристична за новорођенчад са ИУЗР, дијагностикована у току боравка на Одељењу у првих седам дана након рођења (на основу клиничког тока болести, резултата гасних, биохемијских и хематолошких анализа венске и капиларне "артеријализоване" крви, рентген и ултразвучне дијагностике). Анализираће



се перинатална асфиксија, хипогликемија, хипокалцемија, респираторни дистрес синдром, хипербилирубинемија, полицитемија.

Извршиће се упоредна анализа учесталости најчешћих морбидитетних стања, између студијске и контролне групе у перинаталном периоду.

Испитивао би се утицај ране хипотермије и ЗХ НЕТ на перинатални морбидитет.

### **Узорковање биолошког материјала**

У току регуларног збрињавања по рођењу и пријему на Одељење неонатологије, након првог прегледа новорођенчета, испитаницима су узимана два репрезентативна узорка периферне венске крви (0,2 mL у капилару и 0,5 mL у епрувету). Из узорка у капилари (0,2 ml венске крви) одређиван је гасни и ацидобазни статус, гликемија, електролитни статус, лактати. Из једног узорака венске крви у епрувети (0,5ml) одређиван је хематолошки статус и CRP. Узоркована је и капиларна "артеријализована" крв (0,2 mL у капилару) за исте анализе.

За ретроспективну анализу транзиторног периода метаболичке адаптације у току истраживања узимаће се вредности анализа периферне венске крви и/или капиларне "артеријализоване" крви у првих шест сати након рођења, као и резултати анализа периферне венске и/или капиларне "артеријализоване" крви у првих седам дана након рођења за анализу перинаталног морбидитета.

### **За лабораторијске анализе одређиване су на апаратима:**

1. Гасне анализе, ацидобазни, гликемијски и електролитни статус, лактати на апарату Instrumentation Laboratory - GEM Premier 4000.
2. Крвне слике, CRP на апарату ABX MICROS CRP 200, произвођач HORIBAC ABX Diagnostics
3. Биохемијске анализе (гликемија, електролити, протеини, албумини, уреа, креатинин, билирубин, трансминазе) на апарату ARCHИТЕСТ 4000, произвођач АBBOTT
4. Апарат за крвне слике CELL DYN 1800, произвођач АBBOTT
5. Телесна температура – MEDISANA – неживин термометар

### **Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ**

#### **Независне варијабле:**

- Присуство ИУЗР – дихотомна категоричка варијабла (потврђује се вредностима ТМ на рођењу испод 10. перцентила на усвојеним популацијским стандардима - криве нормалног раста за дату гестацију и пол Дурутовић Глигоровић)

- Присуство хипотермије – дихотомна категоричка варијабла (потврђује се вредностима аксиларне температуре нижим од 36,5 °C)

### **Зависне варијабле:**

- Хипогликемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима гликемије нижим од 2,6 mmol/l)
- Хипоксија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима PaO<sub>2</sub> венске крви нижим од 5,6 kPa и капиларне артеријализоване крви испод 6,6 kPa)
- Ацидоза – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима pH венске крви нижим од 7,2 и капиларне артеријализоване крви нижим од 7,25)
- Хипокалцемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима Ca у крви: укупни Ca < 1,75 mmol/l и јонизовани Ca < 1 mmol/l)
- Полицитемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује вредностима венског Htc > 65%)
- Перинатална асфиксија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује на основу вредности Апгар скорa < 7 у петом минути; на основу анализе ацидобазног статуса капиларне "артеријализоване" крви у првом сату након рођења и вредности pH < 7,25, PaO<sub>2</sub> < 6,6 kPa, PaCO<sub>2</sub> > 5,5 kPa, као и на основу присуства једног или више постасфиктичних стања у перинаталном периоду (неонаталне енцефалопатије, перзистентне феталне циркулације, перзистентне плућне хипертензије, некротичног ентероколитиса, реналне тубуларне некрозе)
- Респираторни дистрес синдром - дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује на основу тока болести - тахипнеја, диспнеја, цијаноза на собном ваздуху; гасних анализа; Rtg дијагностике)
- Хипербилирубинемија – дихотомна категоричка варијабла (присуство се потврђује повишеним вредностима укупног билирубина према усвојеним скалама за гестацију и узраст - Јанковић Б. и сарадници.

### **Збуњујуће варијабле:**

- Пол - дихотомна категоричка варијабла
- Гестацијска старост - континуална нумеричка варијабла

## **Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА**

У доступној литератури, нема детаљних података о студијским истраживањима о утицају хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са ИУЗР. На основу истраживања у студији Лазић Митровић Т. и сарадници из 2010 године – учесталост хипотермије износила је 65,03% (7). Прорачун је сачињен за дихотомни исход, уз употребу Хи-квадрат теста, за два независна узорка, са вредношћу алфа грешке од 0.05 и бета грешке 0.2 (последично, снага студије 80%). На овај начин, укупан узорак је утврђен на 143 испитаника. За одређивање снаге студије коришћен је статистички програм G-Power version 3.

У породилишту ГАК "Народни фронт" у последњих десет година број новорођене деце годишње варира од 6500 до 7000. У 2014. години рођено је 7022 новорођенчета. Према инциденци рађања новорођенчади са ИУЗР (5-10,5%), налазимо се ближе доњој граници земаља у развоју (6-30%) и горњој граници развијених земаља (3-8%). Укупан број новорођенчади са ИУЗР у једногодишњем периоду респективно одређује потребну величину узорка за валидну аналитичку опсервациону кохортну студију.

Према планираном дизајну студијског истраживања у студију ће бити укључено више од 150 новорођенчади са ИУЗР.

## **Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА**

Статистичка обрада резултата ће обухватити методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе независних узорака. За опис параметара од значаја у зависности од њихове природе, користиће се фреквенције, проценти, узорачка средња вредност, узорачка медијана, узорачка стандардна девијација и ранг. Резултати ће бити приказани и табеларно и графички. Врста статистичких тестова ће бити условљена карактером прикупљених података (категоријалне или нумеричке варијабле) и типом њихове расподеле. Ниво вероватноће ће бити установљен на  $p < 0,05$ . За испитивање нормалности расподеле параметара користиће се тестови: Колмогоров-Смирнов тест и Шапиро-Вилк тест. Такође ће се користити хистограм график и Нормал Q-Q Плот. За тестирање разлика између параметара, а у зависности од њихове природе, користиће се: Крускал-Валис тест, Ман Витни тест тачне вероватноће, Хи квадрат тест и Фишеров тест или параметријски тестови. За испитивање повезаности две нумеричке варијабле користиће се Спирманов или Пирсонов коефицијент корелације. За испитивање утицаја, користиће се одговарајући регресиони модел – бинарна логистичка регресија. Статистичка обрада и анализа радиће се у статистичком пакету SPSS ver. 20 (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows.

## **2.8. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Збрињавање новорођенчади са ИУЗР стоји у основи пирамиде праћења и спречавања касних последица код ове деце. Како се фетус адаптира на сиромашну исхрану "in utero", трајно мењајући свој метаболизам, основни задатак неонатолога јесте

откривање и спречавање патолошких стања која продубљују и доводе до лоше метаболичке адаптације.

Више аутора је известило да међусобно испреплетани поремећени механизми температурне стабилности, глукозне хомеостазе и респираторне адаптације, њихове узрочно последичне везе стоје у основи високог удела патолошке варијанте неонаталног енергетског троугла - 3X HET, као показатеља неадекватне метаболичке адаптације.

Од ове студије се очекује да укаже да су пролазна хипотермија и 3X HET уско повезани са патолошким ентитетом ИУЗР, водећи су фактори ризика у транзиторном периоду метаболичке адаптације и доводе до повећаног морбидитета.

Пролазна хипотермија и патолошка варијанта неонаталног енергетског троугла могу се користити као прогностички фактори морбидитета код ИУЗР, што представља корак напред у дијагностичко терапијском приступу (правовременог скрининга и спречавања компликација) и доприноси смањењу морбидитета ове високо ризичне групе деце.

## **2.9. ОКВИРНИ САДРЖАЈ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Новорођенчад са интраутерусним застојем у расту (ИУЗР), представљају високо ризичну групу. Хипотермији су склона новорођенчад са ИУЗР, а као компонента патолошке варијанте неонаталног енергетског троугла (хипотермија, хипогликемија, хипоксија - 3X HET) као показатеља лоше метаболичке адаптације у транзиторном периоду - првих шест до 12 сати након рођења, доводи до повећаног морбидитета. Истраживање ће бити спроведено по типу клиничке опсервационе кохортне ретроспективне студије код новорођенчади са ИУЗР. Дијагноза ИУЗР, постављаће се на основу вредности телесне масе на рођењу испод 10. перцентила популацијског стандарда за дату гестацију и пол. На основу регистроване хипотермије у првом сату након рођења испитаници ће бити подељени у две групе - студијска група - новорођенчад са ИУЗР и хипотермијом и контролна - без хипотермије. Групе ће бити подељене на подгрупе у зависности од гестацијске старости и типа застоја у расту. Испитиваће се учесталост хипотермије код ИУЗР и анализа учесталости хипотермије у зависности од гестације и типа застоја у расту. У транзиторном периоду метаболичке адаптације, у првих шест сати након рођења, испитиваће се разлика учесталости хипогликемије, хипоксије између група, разлика учесталости патолошке варијанте и нестабилног енергетског троугла у студијској групи. Извршиће се упоредна анализа морбидитетних стања перинаталног периода између група и анализа утицаја хипотермије и утицаја 3X HET на морбидитет.

Очекује се статистички значајно повећана учесталост хипотермије код предтерминске новорођенчади са асиметричним ИУЗР. Очекује се са статистичком значајношћу већа учесталост у студијској у односу на контролну групу хипоксије, хипогликемије у транзиторном периоду, као и морбидитетних стања у перинаталном периоду. У студијској групи очекује се већа учесталост патолошког у односу на нестабилан енергетски троугао у транзиторном периоду. Очекује се статистички значајан утицај пролазне хипотермије и 3X HET на морбидитет. Пролазна хипотермија и 3X HET могу се користити као прогностички фактори перинаталног морбидитета код ИУЗР.

## 2.10. ПРЕДЛОГ МЕНТОРА

Комисија предлаже за ментора ове докторске дисертације **Проф. др Жељка Миковића**, редовног професора Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Гинекологија и акушерство.

## 2.11. НАУЧНА ОБЛАСТ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Медицина. Ужа научна област: Педијатрија

## 2.12. 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 Јасмина Кнежевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан
3. **проф. др Младенко Васиљевић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београд за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова Тања Лазић Митровић, специјалиста педијатрије и субспецијалиста неонатологије, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.

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

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза научно и практично допринети бољем разумевању

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Тање Лазић Митровић, специјалисте педијатрије и субспецијалист неонатологије, под називом „Утицај пролазне хипотермије и лоше метаболичке адаптације на перинатални морбидитет код новорођенчади са интраутерусним застојем у расту“ и одобри њену израду.

## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

### **Проф. др Мирјана Варјачић**

редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за ужу научну област гинекологија и акушерство, председник

---

### **Проф. др Јасмина Кнежевић,**

редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за ужу научну област Педијатрија, члан

---

### **Проф. др Младенко Васиљевић,**

редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду  
за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан

---

Крагујевац,

24.02.2016. год