

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

„KORELACIJA INDEKSA CEREBRALNOG PROTOKA, BODOVNIH SISTEMA PROCENE RIZIKA NOVOROĐENČETA I RAZVOJA CEREBRALNIH LEZIJA KOD PREVREMENO ROĐENE DECE SA ASFIKSIJOM”

Kandidat: Dr. Vesna Gavrilović mr sci med

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 22.12. 2011. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije " KORELACIJA INDEKSA CEREBRALNOG PROTOKA, BODOVNIH SISTEMA PROCENE RIZIKA NOVOROĐENČETA I RAZVOJA CEREBRALNIH LEZIJA KOD PREVREMENO ROĐENE DECE SA ASFIKSIJOM" kandidata dr. Vesne Gavrilović, u sastavu:

- | | | |
|----|-----------------------------|----------------------------------|
| 1. | Prof.dr Vedrana Milić Rašić | Medicinski fakultet u Beogradu |
| 2. | Doc.dr Miloš Ješić | Medicinski fakultet u Beogradu |
| 3. | Prof. dr Slobodan Obradović | Medicinski fakultet u Kragujevcu |

Mentor: Prof. dr Svjetlana Maglajlić Đukić

Medicinski fakultet u Beogradu

Komentor:

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Vesna Gavrilović je rođena 1967. u Kruševcu. Završila je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu jula 1992., a specijalizaciju iz pedijatrije maja 2001. Poslediplomske magistarske studije iz neonatologije je upisala školske 1999/2000. Usmeni magistarski ispit je položila oktobra 2001. Od decembra 2001. zaposlena u Institutu za neonatologiju u Beogradu. Na sednici Naučno nastavnog Veća Medicinskog fakulteta u Beogradu 16.05.2003. odobrena je izrada magistarske teze pod nazivom „AZOT OKSID U TRETMANU NOVOROĐENČADI SA TEŠKIM RESPIRATORNIM DISTRESOM UDRUŽENIM SA PERZISTENTNOM PLUĆNOM HIPERTENZIJOM”. Zvanje magistra medicinskih nauka stekla odbranom magistarske teze juna 2010. Ultrazvučnom dijagnostikom centralnog nervnog sistema novorođenčeta se bavi od 2004. Do sada ima više radova koji su saopšteni na domaćim simpozijumima i kongresima, a odnose se na primenu inhalatornog azot oksida i ultrazvučnu dijagnostiku centralnog nervnog sistema novorođenčeta

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA neonatologija

2. PREDMET RADA:

Ehsonografskim pregledom centralnog nervnog sistema, pouzdanom metodom, prihvaćenom kao rutinsko ispitivanje u neonatološkoj praksi, vršiće se vizualizacija anatomske struktura i patoloških procesa endokranijuma. Pored vizualizacije dinamičkih događaja u realnom vremenu (pulzacije arterija i pleksusa), dopler sondama će se određivati morfologija arterija mozga, parametri cerebralne cirkulacije (brzine i otpori). Predviđanju nastanka cerebralnih lezija novorođenčadi, pored ehsonografskog pregleda endokranijuma uz doplersku analizu, može doprineti i primena različitih sistema bodovanja. Klinički pokazatelj rizika za novorođenčad (CRIB II), Beriln bodovni sistem (BSS) i bodovni sistem neurobiološkog rizika (NBRS), sastavljenih od parametara koji reflektuju kliničko stanje novorođenčeta. Određivanjem vrednosti ovih sistema bodovanja uz ehsonografski pregled endokranijuma će se ispitati radna hipoteza, po kojoj parametri cerebralnog krvnog protoka koreliraju sa parametrima koji odražavaju kliničko stanje novorođenčeta i ukazuju na rizik od razvoja cerebralnih lezija.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

1. Analiza povezanosti promena indeksa cerebralnog protoka i razvoja cerebralnih lezija
2. Ispitivanje povezanosti parametara hematološkog, acidobaznog, gasnog, biohemijskog statusa, hemodinamskih parametara i mehaničke ventilacije, sa promenama indeksa cerebralnog protoka
3. Korelacija CRIB II, NBRS i Berlin skora sa indeksima cerebralnog protoka i razvojem cerebralnih lezija.

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Prospektivna klinička kohortna studija će se obaviti u Institutu za neonatologiju u Beogradu u periodu od godinu dana. U istraživanju će biti praćeno 100 novorođenčadi gestacione starosti od 27 do 32 gn. sa asfiksijom, kojoj je neophodna respiratorna potpora. Kriterijum za isključenje iz studije je prisustvo kongenitalnih anomalija. Prvu grupu će činiti novorođenčad rođena od 27 do 29 gn, a drugu grupu rođena od 30 do 32 gn. Ultrazvučnim aparatom ESAOTE My lab five, u 2Dmodu, sondom od 7,5 MHz, obavljace se neurosonografski pregled (procena gestacione zrelosti, određivanje dijametara komora i indeksa, merenja drugih struktura CNSa kao što su širina interhemisferične pukotine, debljina frontalnog režnja, kao i veličina (površina i približna zapremina) eventualnog patološkog nalaza. Pored procene moždanih struktura, Doppler metodom određivace se indeksi cerebralnog protoka (maksimalna sistolna brzina, krajnja dijastolna brzina, srednja brzina protoka, Purselov indeks otpora, pulsatilni indeks) a.carotis interne, a.basilaris, a.pericallose, a.cerebri anterior (transfontanelarnim pristupom), a.cerebri mediae (segment M₁) i a. cerebri posterior (segment P₁) transkranijalnim pristupom. Dinamika ultrazvučnih pregleda će biti određena očekivanom evolucijom promena i odnosila bi se na **1., 3. i 7.** postnatalni dan, uz modifikaciju uslovljenu kliničkim stanjem novorođenčeta.

Ostale dijagnostičke procedure neće odstupati od već važećih protokola, pa će se u **1., 3. i 7** danu, uz ehsonografski pregled, iz kapilarnih uzoraka krvi pratiti vrednosti hematoloških parametara (na aparatu HORIBA-ABX Micros CRP-200), glikemija (GOD-PAP metodom na biohemijskom analizatoru MAX MAT PL-2), acidobazni i gasni status (acidobaznim analizatorom Radiometer ABL 625, za koji je potreban uzorak od 140 µl u hepariniziranoj kapilari.) i elektrolitni status (jon selektivnom metodom na ISE-ANALIZATOR AVL 984-S aparatu). Pacijentima će se bakteriološki obrađivati krv (na BAACT-ALERT 3D 60 BioMeriux aparatu), trahealni aspirat i urin na krvnoj ploči, čokoladnom agaru, Macconky agaru, a kultura likvora i na triptikaza soja bujonu, glikoznom bujonu, tioglikolatnom bujonu i Šedler krvnoj ploči. Hemodinamski parametri određivace se ehokardiografski verifikacijom značajnog šanta na

nivou otvorenog arterijskog kanala (2D i Doppler tehnikom na aparatu *ESAOTE My lab 30* sondom od 5 MHz), neinvazivnim merenjem sistemskog krvnog pritiska (TA) (aparatom Drager Infinity Gamma) i određivanjem srčane frekvence, dok će respiratorna potpora biti praćena kroz vrednosti srednjeg pritiska u disajnim putevima (MAP), praćenjem procenta kiseonika u vazduhu tokom inspirijuma (FiO_2) i saturacije hemoglobina kiseonikom merene pulsnom oksimetrijom (SpO_2). (Nellcor SPB 250). Evolucija neurosonografskog nalaza pratiće se kontrolnim pregledima u **15.** i **30.** postnatalnom danu, pri čemu će se vršiti procena moždanih struktura i određivanje indeksa cerebralnog protoka. U prvom danu života određiće se CRIB II (porođajna telesna masa, pol, maksimalni bazni deficit u prvih 12 sati, telesna temperatura na prijemu) i BSS (Berlin scor: porođajna telesna masa, Apgar scor u 5 minutu, stepen respiratornog distres sindroma-a na osnovu radiografskog nalaza, primena veštačke ventilacije, deficit baza na prijemu), a u četrnaestom danu primeniće se NBRS sistem bodovanja (pH krvi, hipoglikemija, intraventrikularna hemoragija, periventrikularna leukomalacija, konvulzije, infekcija, potreba za mehaničkom ventilacijom).

Statistička analiza će biti sprovedena primenom metoda deskriptivne i analitičke statistike. Numerička obeležja prikazana kao srednja vrednost \pm standardna devijacija, a atributivna obeležja, relativnim brojevima. Za procenu značajnosti razlike među grupama ispitanika biće primenjene metode analitičke statistike : Studentov t-test za dva velika nezavisna uzorka i χ^2 test. Za procenu unutar grupne varijabilnosti ANOVA za ponovljena merenja, odnosno multivarijantna analiza varijanse za ponovljena merenja, a za procenu jačine povezanosti podataka, parametarske i neparametarske metode jednostruke linearne korelacije, odnosno višestruka logistička regresija

Sve dijagnostičke i terapijske procedure su deo uobičajenog protokolarnog lečenja novorođenčeta i obavljaju se uz saglasnost roditelja.

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

Savremene dijagnostičke metode omogućavaju vizualizaciju moždanih struktura tokom razvoja i dobijanje informacija o efektu oštećenja na dalje sazrevanje mozga. Peri-intraventrikularna hemoragija (PVH-IVH) je važna komplikacija prematuriteta. Etiologija PVH-IVH je multifaktorijalna i primarno je povezana sa fragilnošću vaskulature ventrikularne zone i poremećajima cerebralnog krvnog protoka. Brza stabilizacija angiogenezom nastalih krvnih sudova i uspostavljanje normalnog cerebralnog krvnog protoka u prvom danu života, je potencijalna terapijska strategija u prevenciji PVH-IVH novorođenčadi rođene pre termina. Najčešća forma oštećenja mozga preterminske novorođenčadi je fokalna nekroza i gliozna periventrikularna bele mase, označena kao periventrikularna leukomalacija (PVL). Osnovni patogenetski mehanizam je efekat hipoksije, ishemije i inflamacije na progenitore oligodendrocita, osnovne ciljne ćelije kod PVL. Predilekciona zona za nastanak PVL je periventrikularna bela masa dorzolateralno od spoljnih uglova bočnih komora, a često su zahvaćeni kortikospinalni putevi, optička i akustička radijacija. Celokupni gubitak moždanog parenhima kod PVL rezultuje proširenjem komora, povećanjem subarahnoidalnih prostora i nezrelim razvojem moždanih nabora. Teško bolesna novorođenčad rođena pre termina, zbog izostanka funkcionisanja cerebralne autoregulacije, ne mogu održati cerebralni krvotok konstantnim, pa je cerebralna cirkulacija pasivno zavisna od arterijskog pritiska i korelira sa kraćim gestacijskim dobom i manjom porođajnom telesnom. masom, odnosno češća je kod bolesne, klinički nestabilne novorođenčadi na mehaničkoj ventilaciji. Rezultati brojnih istraživanja sugerišu da su promene u cerebralnom krvnom protoku važne za patogenezu PVL, mada niz istraživača smatra da ishemija, izolovano posmatrana, nije dovoljna za razvoj PVL. Fluktuacije cerebralnog krvotoka su udružene i sa razvojem PVH-IVH. Novorođenčad sa fluktuacijom brzine cerebralnog krvotoka imaju veću incidencu PVH-IVH nego novorođenčad sa stabilnim cerebralnim krvotokom. Rezultati istraživanja pokazuju da je cerebralni krvni protok 20% niži kod novorođenčadi koja će kasnije razviti PVH-IVH. Hiperkapnija hipoksemija, apnea, bradikardija, značajan šant na nivou otvorenog arterijskog kanala (DAP) i potreba za visokim pritiscima mehaničke ventilacije su faktori koji uzrokuju fluktuacije sistemskog krvnog pritiska i poremećaj cerebralne hemodinamike novorođenčadi rođene pre termina. Predviđanju nastanka cerebralnih lezija novorođenčadi, pored ehosonografskog pregleda endokranijuma uz dopplersku analizu, može doprineti i primena različitih sistema bodovanja. Kompleksni bodovni sistemi u proceni rizika smrtnosti sastoje se od fizioloških parametara koji reflektuju inicijalno kliničko stanje novorođenčeta. Određivanjem u prvim satima života. CRIB koreliše sa rizikom od smrtnog ishoda i rizikom od nastanka masivnih cerebralnih lezija, pri čemu je redukovana

uloga ranog lečenja. U cilju rane evaluacije rizika smrtnog ishoda R.F. Maier i saradnici su primenili bodovni sistem sačinjen od varijabli sa velikom prediktivnom vrednošću Berlin scor. Bodovni sistem za procenu rizika poremećaja psihomotornog razvoja novorođenčeta-neurobiološki skor rizika (NBRS) je fokusiran na mehanizme oštećenja ćelija CNS-a, pri čemu su trajanje i broj potencijalno nepovoljnih faktora, važne determinante oštećenja i određuje se u 14. danu života.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

Obzirom na varijable primenjenih sistema bodovanja rizika, bilo bi značajno utvrditi korelaciju između indeksa cerebralnog protoka, razvoja cerebralnih lezija i rezultata primenjenog sistema bodovanja. To bi omogućilo ranu identifikaciju novorođenčadi u riziku za razvoj cerebralnih lezija. Povezanost parametara hematološkog, acidobaznog, gasnog, biohemijskog statusa, hemodinamskih parametara i parametara mehaničke ventilacije, sa promenama indeksa cerebralnog protoka i razvojem cerebralnih lezija, eventualno bi pomoglo tretmanu u cilju poboljšanja perinatalne zdravstvene zaštite.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije „KORELACIJA INDEKSA CEREBRALNOG PROTOKA, BODOVNIH SISTEMA PROCENE RIZIKA NOVOROĐENČETA I RAZVOJA CEREBRALNIH LEZIJA KOD PREVREMENO ROĐENE DECE SA ASFIKSIJOM” kandidata dr Vesne Gavrilović značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na cerebralnu hemodinamiku i razvoj cerebralnih lezija. Savremene terapijske metode smanjile su mortalitet najvulnerabilnije novorođenčadi. Povezanost između indeksa cerebralnog protoka, razvoja cerebralnih lezija i parametara kliničkog stanja bi pomoglo u tretmanu u cilju poboljšanja neurološkog ishoda.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Vesne Gavrilović, ali i mentora, Prof dr Svjetlane Maglajlić Đukić, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Vesni Gavrilović odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 07. 02. 2012. godine

1. Prof. dr Vedrana Milić Rašić

2. Doc. dr Miloš Ješić

3. Prof. dr Slobodan Obradović