



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ ФАКУЛТЕТ:

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ	
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА	
Примљено:	<u>24. 10. 2017.</u>
Ори: јед.	Број
Образац - 2	
18	/4. 124 /17

ИЗВЈЕШТАЈ

о ојени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Naucno nastavno vijeće Medicinskog fakulteta Banja Luka

Датум именовања комисије: 31.08.2017.

Број одлуке: 18/3. 577/2017

Састав комисије:

1.	Lučić Nenad	Vanredni profesor	Ginekologija i opstetricija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	Predsjednik	
	Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	

2.	Omeragić Feđa	Vanredni profesor	Ginekologija i opstetricija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli	Član	
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

3.	Čančarević Đajić Branka	docent	Ginekologija i optetricija
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	Član	
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

4.			
	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	

5.	Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
	Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

- Име, име једног родитеља, презиме: Larisa / Rahim/ Mešić Đogić
- Датум рођења: 21.07.1978. Мјесто и држава рођења: Doboј, RBiH

II.1 Основне студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:
Универзитет: Univerzitet u Sarajevu
Факултет/и: Medicinski fakultet Sarajevo
Студијски програм : Medicina
Звање: doktor medicine

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: Година завршетка: Просјечна оцјена током студија:
Универзитет: Univerzitet u Sarajevu
Факултет/и: Medicinski fakultet Sarajevo
Студијски програм: Medicina / Klinički smjer /
Звање: Magistar medicinskih nauka
Научна област: Ginekologija i optetricija
Наслов завршног рада: Korelacija infekcije cervikanog kanala i prisustvo vezujućeg proteina -1 inzulinu sličnog faktora rasta/ IGFBP-1/ u cervikalnoj sluzi kod prijetećeg prijevremenog porođaja

II.3 Докторске студије

Година уписа:
Факултет/и:
Студијски програм:
Број ЕЦТС до сада остварених: Просјечна оцјена током студија:

II 4. Пиказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
1.	Mešić Đogić L , Lučić N, Mičić D, Omeragić F, Hodžić E, Fazlagić S, Kovač R, Pavlović N. Correlation between cervical infection and preterm labor. Medicinski glasnik, 2017;14:91-97.	

Кратак опис садржине: Ispitati povezanost infekcije cervikalnog kanala i prijetećeg prijevremenog porođaja. Prospektivna studija provedena je u ginekološko-akušerskim ambulantama Doma zdravlja i Univerzitetskog kliničkog centra u Tuzli te Općoj bolnici u Tešnju, u periodu od oktobra 2013. do maja 2014. godine. Ispitivanu skupinu činilo je 50 zdravih trudnica s jednoplodnom trudnoćom, gestacijske dobi između 28. i 37. nedjelje, kod kojih je na osnovu ultrazvučne biometrije i modificiranog Bishop skora utvrđeno stanje prijetećeg prijevremenog porođaja, dok je kontrolnu skupinu činilo 30 zdravih trudnica s jednoplodnom trudnoćom, gestacijske dobi između 28. i 37. nedjelje, kod kojih nisu pronađene promjene koje bi upućivale na stanje prijetećeg prijevremenog porođaja. Kod svih pacijentica je utvrđeno stanje čistoće cervikalne sluzi uzimanjem brisa cervikalnog kanala i izolovanjem mikrobiološkog agensa. Prisustvo infekcije u cervikalnom kanalu dokazano je kod 35 (70%) ispitanica i 4 (13%) pacijentice kontrolne skupine. Najčešće su otkrivane Ureaplasma kod 7 (20%), Mycoplasma kod 7 (20%) i E. coli kod 5 (14%) ispitanica ($p=0.001$). Infekcija porođajnog kanala udružena je s pojavom promjena na cerviksu i prijevremenim prskanjem plodovih ovojnica, odnosno s prijevremenim porođajem i prijetnjom prijevremenog porođaja. Vodeći zadatak porodičnih liječnika, kao i ginekologa, morao bi biti probir na infekcije cervikalnog kanala prije nastanka trudnoće.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Mešić Đogić L , Mičić D, Omeragić F, Kovač R, Fazlagić S. IGFBP-1 marker of cervical ripening and predictor of preterm birth. Medicinski glasnik, 2016;118(2).	

Кратак опис садржине: Cilj studije je istražiti korelaciju između pozitivnih vrijednosti IGFBP-1 (>10 mg/l, Actim Partus Test, APT) i preranog sazrijevanja grlića kod prijetećeg prijevremenog poroda. Prospektivna studija, provedena u Domu zdravlja u Tuzli, Ginekološko-akušerskoj klinici Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla i Općoj bolnici Tešanj, obuhvatila je 50 trudnica (ispitanice) (jedno čedo, 28-37 gestacijskih sedmica), kojima je dijagnosticiran prijeteći prijevremeni porod ultrazvučnom cervikometrijom i modificiranim Bishop-skorom, i 30 trudnica (kontrolna skupina) (jedno čedo, 28-37 gestacijskih sedmica) bez znakova prijetećeg prijevremenog poroda. Testirano je prisustvo IGFBP-1 u cervikalnom sekretu između 28. i 37. sedmice, sve dok test nije bio pozitivan. IGFBP-1 >10 mg/L bio je pozitivan kod 43 (86%) ispitanice i 6 (20%) pacijentica iz kontrolne skupine ($p=0.001$). Kod 31 (62%) ispitanice APT je bio pozitivan u periodu 28-30. sedmice, kod 9 (18%) ispitanica drugo testiranje bilo je pozitivno u periodu 31-33. sedmice i kod 3 (6%) ispitanice treće testiranje je bilo pozitivno u periodu 34-37. sedmice. U kontrolnoj skupini kod 3 (10%) pacijentice test je bio pozitivan između 31-33. sedmice i kod 3 (10%) između 34-37. sedmice. Pri prvom testiranju (28-30. sedmica) APT je statistički signifikantno češće bio pozitivan kod ispitanica u odnosu na kontrolnu skupinu ($p < 0,05$). Testiranjem u kasnijoj gestacijskoj dobi nije se statistički razlikovala učestalost pozitivnih nalaza između kontrolne i ispitivane skupine ($p=0.08$). Povećane vrijednosti IGFBP-1 u cervikalnom sekretu tako su povezane s prijevremenim porođajem. Probir pomoći IGFBP mogao bi pomoći u preveniranju prijevremenog porođaja i njegovih komplikacija.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Omeragić F, Karahasan H, Tulumović A, Mešić Đogić A , Iljazović E, Šuko A, Brčić A. Ovarian cancer in the Federation of Bosnia and Herzegovina 1996-2010. Mediciski glasnik 2014; 11(2)	

Кратак опис садржине: Cilj ove studije je istražiti incidenciju ovarijskog karcinoma u Federaciji Bosne i Hercegovine . U retrospektivnoj studiji, analizirana je incidencija ovarijskog karcinoma u FBiH u periodu od 1996. do 2000. godine, projekcija incidencije za period od 2000. do 2010. godine kreirana na osnovu tih podataka, kao i incidencija za period od 2007. do 2010. godine koju je objavio Federalni zavod za javno zdravstvo (FZJZ). Prema analiziranim podacima, incidencija ovarijskog karcinoma u FBiH, u periodu od 1996. do 2000. godine, iznosila je 3,68-6,38/100.000. Projekcija incidencije, za period od 2000. do 2010. godine, rezultirala je stopom od 14,6 na kraju perioda projekcije. Prema podacima FZJZ-a, u periodu od 2007. do 2010. godine, incidencija je iznosila 11,4- 12,4/100.000. Prema podacima iz različitih izvora, incidencija ovarijskog karcinoma u FBiH varira od 11,4 do 12,6/100.000 i niža je od incidencije južno evropskih zemalja, te incidencije u susjednim zemljama. Međunarodna agencija za istraživanje karcinoma objavila je incidenciju za BiH, odnosno za oba entiteta, u 2008. godini, od 10,1/100.000. Takoder je evidentan i porast incidencije. Međutim, u FBiH ne postoji funkcionalna baza podataka za karcinome, a sistem prijavljivanja oboljenja ne funkcioniра ili funkcioniра bez odgovarajuće koordinacije. Glavni zadatak nosilaca zdravstvene politike i odgovornih osoba trebao bi biti uspostavljanje funkcionalnog sistema prijavljivanja oboljenja i funkcionalne baze podataka za rak, čime bi se omogućilo praćenje oboljenja i preduzimanje odgovarajućih koraka na prevenciji, odnosno ranoj detekciji ovarijskog karcinoma.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Omeragić F, Tulumović A, Šuko A, Mešić Đogić L , Iljazović E, Perendija V, Adžajlić A. Use of colposcopy for detection of squamos intraepithelial lesions. Journal of Health Science 2014; 1-5.	

Кратак опис садржине: Cilj ove studije je da istraži preciznost kolposkopije u detekciji skvamoznih intraepitelnih lezija niskog i visokog stepena i da pokaže na kolposkopija kao prihvatljivo sredstvo za otkrivanja pacijenata kojima je neophodan ubrzan daljni dijagnostičko terapijski tretzman. Ovo je prospективna, multicentrična studija provrđena u periodu 2012.-2013. uključuje 87 ispitanica sakolposkopskim promjenam koje odgovaraju niskosko stepenim (N : 56) i visokostepenim (N : 31) skvamoznim intraepitelnim lezijama. Za testiranje preciznosti kolposkopije korištene su citološke (PAPA test) i histološke analize (biopsija) Za statističku obradu podataka korišten je χ^2 test. Nije nađena statistički značajna razlika između rezultata dobijenih kolposkopskim, citološkim i histološkim metodama ($P < 0.0001$). Studija je pokazala visok stepen korelacije kolposkopskih , citoloških i histoloških rezultata

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Omeragić F, Drljević K, Tulumović A, Mandžić A, Adžajlić A, Šuko A, Karahasan H, Mešić Đogić L . Minimal invasive surgical procedures- single act for valuable diagnostic and therapeutic approach. Acta Medica Saliniana 2014.	

Кратак опис садржине: Cilj ove studije je da istraži prednosti elektohirurške ekscizije (LEEP) u poređenju sa klasičnom hiruskom konizacijom, u Federaciji BiH. Studija je retrospektivna , rađena u period 2003-2013. Eksperimentalnu grupu čini 81 pacijent kod kojeg je obavljena

LEEP ekskizija zbog srednje teške i teške displazije. Kontronu grupu je činilo 30 pacijentica operisanih tehnikom klasične konizacije. Kontrolni pregledi obavljani su nakon 6 i 12 mjeseci i to PAPA test i kolposkopija. Za statističku analizu korišten je χ^2 – test, Fisher's exact test and *t*-test. Nakon 6 mjeseci 7.4 % pacijentica kontrolne i 13.3% eksperimentalne grupe imalo je abnormalan citološki nalaz, a razlika nije statistički značajna. Dodatno su rađene kriohohiruski tremani kod u slučaju uabnormalnih PAPA nalaza. Nakon 12 mjeseci nije bilo abnormalnosti u PAPA testu ni u jednoj grupi. LEEP se pokazao kao metod velike dijagnostičke vrijednosti koji može biti korišten u vanbolničkom liječenju zbog tog što kratkog trajanja, ne zahtijeva anesteziju osim lokalne, kratkog perioda oporavka.

Rad priпада проблематици doktorske disertacije: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове?

ДА НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Omeragić Feđa je rođen 1959. godine u Zemunu. Diplomirao je 1985.g na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Magistarski rad pod naslovom "Primjena prostaglandina u prekidu odmakle trudnoće", brani 1999. g , a doktorsku disertaciju „Epidemiološke i kliničke karakteristike malignih tumora jajnika“, 2006g. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli. Ljekarsku praksu započinje 1985.g, a specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva završava 1993. 2003.g dodjeljeno mu je zvanje „primarius“. Izabran je za docenta 2009. g, a 2014.g u zvanje vanrednog profesora na katedri za ginekologiju i akušerstvo Medicinskog fakulteta Univerziteta u Tuzli. Objavio je preko 60 naučnih i stručnih radova u domaćoj i inostranoj medicinskoj literaturi. U udžbeniku "Ginekologija" (Fatušić Z i sar) objavio je 5 poglavlja, a u udžbeniku „Perinatologija“ (Balić A i sar) objavio je 3 poglavlja. Koautor je u mongrafiji Savjetovanje i procedure prije i nakon namjernog ranog prekida trudnoće (Riđanović Z i sar.2005). 2014. godine objavio je knjigu pod naslovom "Tumori jajnika, jajovoda i potpornih struktura materice".

Радови из области којој припада приједлог докtorsке дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Omeragić F, Skokić F, Šahinpašić A. Reproductive health in most fertile regions within the federation of Bosnia and Herzegovina. The Journal of Maternal-Fetal &Neonatal Medicine, 2002; 11 (1) : 2
2.	Omeragić F . Bosnia and Herzegovina: a case study in service collapse, European Family Planning Magazine EntreNouse, 1998; 38.
3.	Omeragić F, Šerak I, Mešanovic E, Skokić F. (1996) HELLP sindrom - rijedak i izuzetno težak oblik gestoza. Acta Medica Saliniana, 1996;25 (1-2).
4.	Mešić Đogić L, Lučić N, Mičić D, Omeragić F, Hodžić E, Fazlagić S, Kovač R, Pavlović N. Correlation between cervical infection and preterm labor. Medicinski Glasnik, 2017;14:91-97.
5.	Mešić Đogić L, Mičić D, Omeragić F, Kovač R, Fazlagić S. IGFBP-1 marker of cervical ripening and predictor of preterm birth. Medicinski glasnik, 2016;118(2).

Да ли ментор испуњава услове?

ДА НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслов)

ANTIAGREGACIJSKA I ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA U TRETMANU TROMBOFILII U TRUDNOĆI

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Efikasnost antiagregacijske i efikasnost antikoagulacijske terapije u odnosu na појаву и теžinu акушерских komplikacija i ishod trudnoće.

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

- Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al.** A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016; 127:1650.
- Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zott RB.** Hereditary risk factors of thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood* 2016.
- James A, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics.** Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 118:718. Reaffirmed 2017.
- Silver RM, Saade GR, Thorsten V, et al.** Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:468.e1.
- Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM.** Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol*. 2015 Jan. 125 (1):5-12. [Medline].
- Simcox LE, Ormesher L, Tower C, Greer IA.** Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Int J Mol Sci.* 2015 Nov 30. 16 (12):28418-28. [Medline].
- Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E.** Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Aug. 191:106-11. [Medline].
- Farahmand K, Totonchi M, Hashemi M, et al.** Thrombophilic genes alterations as risk factor for recurrent pregnancy loss. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Jul 6. 1-5. [Medline].
- Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, et al.** Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood* 2014; 123:414.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy.** *Obstet Gynecol* 2013; 122:706. Reaffirmed 2017.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

Циљеви овог истраживања су:

- Истражити ефикасност antiagregacijske i ефикасност antikoagulacijske терапије у односу на:
 - Появу акушерских komplikacija,
 - Тежину акушерских komplikacija,
 - Ishod trudnoće.
- На основу добијених резултата предлозити критеријум за тестирање pacijentica на trombofiliju.
- На основу добијених резултата предлозити критеријум за примјену antiagregacijske i antikoagulacijske терапије .

Pотциљеви истраживања су:

- Истражити повезаност homozigotnih mutacija gena odgovornih за trombofiliju sa teškim акушерским komplikацијама и са губитком trudnoće
- Истражити уесталост pojedinačnih genskih mutacija odgovornih за abnormalnost prokoagulantnih faktora FII, FV, MTHFR, PAI-1 код pacijentica са trombofilijom
- Истражити уесталост недостатка endogenih antikoagulantnih proteina S i C (PS, PC) код pacijentica са trombofilijom
- Истражити уесталост prisustva antifosfolipidnih antitijela (antikardiolipinskih antitijela, lupus antikoagulanata, beta2 glikoproteina) код pacijentica са trombofilijom.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

- Примјена antiagregacijske i antikoagulacijske терапије смањује уесталост и тежину акушерских komplikacija trombofilije .
- У slučajevима heterozigotne mutације само једног гена и /или недостака endogenih antikoagulantnih pretina S i C, prisustva antifosfolipidnih antitijela примјена профилактичких доза само antiagregacijske или само atikoagulacijske терапије смањује уесталост и тежину акушерских komplikacija trombofilije.
- Kod pacijentica које су носици HOMOZIGOTNE mutације једног или више гена одговорних за trombofiliju или су носици HETEROZIGOTNIH mutacija на више гена одговорних за trombofiliju, а које при томе могу имати и недостака endogenih antikoagulantnih proteina S i C и/или pozitivnih antifosfolipidna antitijela:
 - Примјена профилактичких доза комбиноване antiagregacijske i antikoagulacijske терапије смањује уесталост и тежину акушерских komplikacija trombofilije
 - Примјена **терапијских доза antikoagulacijske** терапије смањује уесталост и тежину акушерских komplikacija trombofilije

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Očekuje se da će adekvatna primjena antiagregacijske terapije i antikoagulatne terapije :

- Dovesti do pozitivnog ishoda trudnoće.
- Smanjiti učestalost i težinu akušerskih komplikacija vezanih za trudnoću.
- Dokazati povezanost trombofilije sa akušerskim komplikacijama.

Na osnovu dobijenih rezultata utvrditi kriterijum za odabir pacijentica koje je potrebno testirati za trombofiliju i predložiti terapijski protokol kod utvrđene trombofilije

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? **ДА** **НЕ**

IV.7 План рада и временска динамика

Istraživanje će biti provedeno u neodređenom vremenskom periodu, ali ne dužem od 36mjeseci, pri čemu će prema već navedenim kriterijumima biti formirane dvije osnovne grupe, grupa ispitanica i kontrolna grupa. Za vrijeme istraživanja bit će prikupljeni istovjetni podaci za sve ispitanice uključene u istraživanje.

U prvoj fazi istraživanja, bit će prikupljeni opšti anamnestički podaci i opšti reproduktivni podaci i obavljene sledeće analize :

- Laboratorijski podaci hemostaze
- Howelovo vrijeme (60-180s)
- Protrombinsko vrijeme QUICK (10-14 s)
- Protrombinsko vrijeme INR (0,9-1,28 s)
- Aktivisano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (a-PTT) (26-38s)
- Trombinsko vrijeme (TV) (14-21s)
- Fibrinogen F I (2,2-3,7)
- Antihemofilni faktor A (AHG-A) FVIII (0,7-1,5)
- Antitrombin III (AT) (75-125%)
- Lupus antikoagulans 1 (LA 1)
- Lupus antikoagulans 2 (LA 2)
- Protein C - PC (Hromogena Metoda, Antigen ELISA)
- Protein S - PS (Lateks Aglutinacija, Antigen ELISA)
- Antifosfolipidna antitijela (IgG i IgM klase)
- B2 glikoprotein (IgG i IgM klase)
- test rezistencije na aktivirani protein C (APCR)
- vitamin B12,
- folna kiselina,
- homocistein
- Genetska analiza mutacije gena (faktor V Leiden, faktor II, protrombin i mutacije za enzim metilentetrahidrofolat reduktazu-MTHFR, Inhibitor plazminogen aktivatora - 1,PAI-1) PCR metodom.
- Opšti hematološki laboratorijski podaci

- Broj eritrocita referentne vrijednosti $4,2\text{--}5,4 \times 10^{12}/\text{L}$
- Broj leukocita referentne vrijednosti $4\text{--}10 \times 10^9/\text{L}$
- Broj trombocita referentne vrijednosti $150\text{--}400 \times 10^9/\text{L}$
- Vrijednost hemoglobina referentne vrijednosti $120\text{--}160 \text{ g/L}$
- Vrijednost hematokrita referentne vrijednosti $0,35\text{--}0,48$
- Opšti biohemski laboratorijski podaci
- Urea referentne vrijednosti $2,8\text{--}8,3 \text{ mmol/L}$
- Kreatinin referentne vrijednosti $63\text{--}107 \text{ } \mu\text{mol/L}$
- Mokraćna kiselina referentne vrijednosti $134\text{--}337 \text{ } \mu\text{mol/L}$
- Šećer u krvi referentne vrijednosti $4,4\text{--}6,2 \text{ mmol/L}$
- Elektroliti
- Proteinogram
- Transaminaze
- Amilaze
- Ginekološki i akušerski pregledi
- Ehosonografski pregledi uključujući i kolor Doppler ehosonografiju

Na osnovu dobijenim podaca, u drugoj fazi istraživanja, formirat će se grupe i podgrupe ispitanica. Treća faza istraživanja je period primjene terapije, praćenja efekata terapije, registrovanje pojave neželjenih efekata terapije i njihovo praćenje. Trajanje ovog perioda vezano je za porod ili prekid trudnoće. Četvrta faza istraživanja obuhvata period od 45 dana nakon završetka trudnoće.

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

Istraživanje je prospективno, multicentrično, deskriptivno-analitičko, komparativno, dijelom epidemiološko, a najvećim dijelom klinički aplikativnog karaktera. Cjelokupno istraživanje će se provesti u Kantonalnoj bolnici Zenica, odjeljenje Ginekologije i akušerstva i Općoj bolnici Tešanj, odjeljenje Ginekologije i akušerstva. Prije uključivanja u studiju, ispitanice će morati zadovoljiti kriterije za uključivanje. Istraživanje će biti kontrolisano među dvije definisane usporedne grupe. Da bi kontrolisanost bila dobra i adekvatna, uradit ćemo sistematizaciju podataka unutar svake grupe.

Formiraće se dvije osnovne grupe: Grupa ispitanica i Kontrolnu grupu.

Grupa ispitanica (N=120) Prema težini kliničke slike trombofilije podjenjena je na dvije podgrupe: **podgrupa A (blaži poremećaj) i podgrupa B (teži poremećaj)**

Podgrupa A (N=60) Ove trudnice imaju jedan od sljedećih poremećaja ili kombinaciju navedenih poremećaja:

- nosioци HETEROZIGOTNE mutacije samo jednog od gena odgovornih za trombofiliju,
- imaju nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina C i S,
- imaju pozitivna antifosfolipidna antitijela.

Prema terapiji koju će dobijati podijeljene su u dvije podgrupe:

Podgrupa A1 (N=30) Ispitanice će dobijati antiagregacijsku terapiju u dozi 100mg acetilsalicilne kiseline

Podgrupa A2 (N=30) Ispitanice će dobijati antikoagulacijsku terapiju , u profilaktičkoj dozi od 40mg enoxaparina

Podgrupa B (N= 60) Ispitanice koje su :

- nosioci HOMOZIGOTNE mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju
- nosioci HETEROZIGOTNIH mutacija na više gena odgovornih za trombofiliju

Pri tome, sve ispitnice Podgrupe B mogu imati i nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina S i C i/ili pozitivna antifosfolipidna antitijela.

U ovoj grupi su ispitnice sa prethodnim gubitkom trudnoće zbog akušerskih komplikacija vezanih za trombofiliju : jedan ili više spontanih pobačaja, preeklampsija i eklampsija, intauterini zastoj u razvoju ploda , intrauterina smrt ploda, ali i ispitnice u prvoj trudnoći .

Ispitanice ove podgrupe podijeljenje su u dvije podgrupe

Podgrupa B1(N=30) Ispitanice će dobijati kombinovanu antiagregacijsku i antikoagulacijsku terapiju acetilsalicilna kiselina ce se davati u dozi 100mg dnevno i prifilaktičku dozu enoxaparina od 40 mg.

Podgrupa B2 (N=30) Ispitanice će dobijati antikoagulacijsku **terapijsku dozu enoxaparina** koja će se prilagođavati za svaku ispitnicu prema standardnom terapijskom protokolu.

Kontrolna grupa(N=60),

Kontrolnu grupu čine osobe koje su prethodno imale jedan ili više spontanih pobačaja i/ili gubitak trudnoće zbog intrauterinog zastoja u razvoju, preeklampsije,eklampsije, abrupcije posteljice, venske tromboembolije, kod kojih je trombofilija dijagnosticirana naknadno i koje nisu primale antikoagulacionu i antiagregacionu terapiju.

Kontrolnu grupu čine dvije podgrupe : C1 i C2

C1 (N =30) nosioci su **HETEROZIGOTNE mutacije samo jednog od gena** odgovornih za trombofiliju i/ili imaju pozitivna antifosfolipidna antitijela i/ili imaju nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina C i S

C2 (N=30) nosioci HOMOZIGOTNE mutacije jednog ili više gena odgovornih za trombofiliju ili su nosioci HETEROZIGOTNIH mutacija na više gena odgovornih za trombofiliju.

Pri tome, sve članice kontrolne grupe mogu imati i nedostatak endogenih antikoagulantnih proteina S i C i/ili pozitivna antifosfolipidna antitijela.

Ukoliko se nakon započinjanja terapije utvrdi da je terapija neadekvatna, te da mora doći do promjene terapijskog protokola, te pacijentice neće prelaziti iz jedne grupe u drugu, nego će se rezultat primjene lijeka smatrati neefikasnim za postizanje pozitivnog ishoda trudnoće.

Kriterij za uključivanje u studiju

Ispitanice:

- Trudnice u prvoj trudnoći kod kojih ne postoje dijagnosticirana druga stanja ili oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod trudnoće, kod koji se otkrije :
 - stvaranje retrodecidualnog odnosno retroplacentnog hematoma sa ili bez vaginalnog krvarenja,
 - intrauterini zastoj u razvoju (IUGR),
 - EPH gestoza,
 - preeklampsija,
 - eklampsija,
- Trudnice kod kojih ne postoje dijagnosticirana druga stanja ili oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod trudnoće koje su imale komplikacije vezane za prethodnu trudnoću :
 - spontani abortus ili više spontanih abortusa,

- intrauterina smrt ploda,
- preklampsija, eklampsija,
- intrauterini zastoj u razvoju (IUGR),

Kontrolna grupa:

- Postoje anamnestički podaci za akušerske komplikacije u prethodnih trudnoćama:
- spontani abortus (jedan ili više),
- intrauterina smrt ploda,
- prijevremni porod sa gubitkom ploda ,
- EPH gestoza, preklampsija, eklampsija,
- intrauterini zastoj u razvoju (IUGR) sa gubitkom ploda,
- imaju opterećenu ličnu anamnezu za tromboembolijsku vezanu za prethodne trudnoće
- Nisu primale antikoagulacijsku ili antiagregacijsku terapiju tokom trudnoće.
- Dijagnoza trombofilije postavljena nakon gubitka trudnoće.
- Ne postoje dijagnosticirana druga stanja ili oboljenja koja bi mogla imati uticaj na ishod trudnoće

Kriterij za isključivanje

- prekid trudnoće zbog trauma, genetskih malformacija ploda i drugih razloga koji nisu vezani za postojanje trombofilije
- trudnoća nastavljena ali se vode u drugim ustanovama iz bilo kojeg razloga.
- postojanje drugih stanja i oboljenja koja utiču na trudnoću
- dokazane infekcije (vagine, cervikalnog kanala, amniona) infektivnim agensima povezanim sa spontanim pobačajima i prijevremenim rađanjem
- stanje prijetećeg pobačaja zbog anomalija materice, vagine te inkompotentnosti grlića, tumora materice i jajnika, tumora u maloj karlici.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Istraživanje ce biti obavljen u Kantonalnoj bolnici Zenica , Odjel za Ginekologiju i akušerstvo i Općoj bolnici Tešanj, odjel Ginekologije i akušerstva, te Službi za laboratorijsku dijagnostiku Opća bolnica Tešanj. Nakon prikupljenih podataka obaviti će se sljedeće analize:**1.**

Koagulacija , na aparatu Poluautomatski koagulometar Stago start 4, detekcija ugruška metoda (Cloth detection). **2.Imunohemija**-automatozirani imunohemijski analizator (SNIBE 800), te metoda hemiluminiscencije / vit.B12, folnu kiselinu i homocistein/. **3.Genetska analiza mutacije gena** (faktor V Leiden, F II protrombin, MTHFR, PAI1) , Appliede biosystems 7500 Fast realtime PCR systems / PCR metoda. **4. Hematološki podaci** sa aparatom Mindray BC 3200/ automatizirani hematološki brojač/; Metoda impendacije / PLt/, protočne citometrije / WBC, RBC/ i spektrofotometrijske metode / Hgb, Htc/. **5. Biohemski laboratorijski podaci** sa automatiziranim biohemiskim analizatorom / Biotehnika instruments BT 3500 plus/ i spektrofotometrijske metode. **6. Antifosfolipidna antitijela / IgG, IgM/**, automatizirani monopleks analizator / ORGENTEC ALEGRIA/ , Elisa metoda.

Услови за експериментали рад су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.10 Методе обраде података

Baza podataka će biti sastavljena u programu Microsoft Office Excel 2013 i u nju će biti unijeti podaci sa papirne dokumentacije. Nakon provjere integriteta podataka, obaviće se statistička analiza u programu IBM SPSS Statistics v. 20.0 for Windows. Podaci će biti predstavljeni u formi tabele i grafikona, pomoću klasičnih metoda deskriptivne statistike, a u zavisnosti od prirode podataka i skale mjerjenja. Za opis uzorka u zavisnosti od prirode podataka koristiće se adekvatne metode klasične deskriptivne statistike:

- aritmetička sredina (A.S.)
- standardna devijacija (S.D.)
- medijan (Med.)
- interkvartilni opseg (25.Perc. i 75.Perc.)
- absolutne učestalosti (N)
- relativne učestalosti (%).

Ispitivanje normalnosti distribucije kontinuiranih numeričkih varijabli izvršiće se inspekcijom histograma, kvantilnih dijagrama i formalnim testiranjem pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Analiza kategorijskih varijabli izvršiće se korišćenjem Pearson-ovog χ^2 -testa ili Fisher-ovog testa tačne vjerovatnoće. Ukoliko raspodjela kontinuiranih varijabli bude simetrična, koristit će se aritmetička sredina i standardna devijacija za prikaz srednje vrijednosti i mjera raspršenja, a za usporedbu tih varijabli koristit će se parametrijski testovi (Studentov t- test).

Ukoliko raspodjela kontinuiranih varijabli bude nesimetrična, za prikaz srednje vrijednosti i mjera raspršenja koristit će se medijan i interkvartilni raspon, a za njihovu usporedbu neparametrijski testovi (Mann-Whitney U test). Za ispitivanje linearne povezanosti omjernih i ordinalnih obilježja koristiće se Pearson-ov i Spearman-ov koeficijent korelaciјe ranga. Prag statističke značajnosti biće postavljen na konvencionalni nivo $\alpha=0.05$. Osim statističke značajnosti razlike, biće izračunate tačkaste i intervalne ocjene parametara, kao i mjere veličine efekta (η^2 , r, Cohen-ovo d i Cramér-ovo V, relativni rizik), u skladu sa preporukama CONSORT deklaracije.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

В ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	ДА	НЕ
Тема је подобна	ДА	НЕ

Образложење (до 500 карактера):

Kandidat Mr Larisa Mešić Đogić ispunjava sve, Zakonom o Univerzitetu propisane uslove, potrebne za odobrenje teme za izradu doktorske teze.

Prijedlog teme doktorske teze „Antiagregacijska i antikoagulacijska terapija u tretmanu trombofilije u trudnoći“ zadovoljava sve kriterijume za prijavu teme, te članovi Komisije sa velikim zadovoljstvom upućuju pozitivnu ocjenu Naučno nastavnom vijeću Medicinskog fakulteta univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci sa prijedlogom da se ona prihvati i odobri dalji postupak izrade doktorske disertacije

Датум: 12.10.2017.

Prof Dr Nenad Lučić

Предсједник комисије

Prof Dr Feđa Omeragić

Члан 1

Doc Dr Čančarević Đajic Branka

Члан 2

Члан 3

Члан 4

Члан 5