

Примљено: 30. 5. 2018.		
Орг. јед.	Број	Прилог
18/4.	38	Образац -

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ  
ФАКУЛТЕТ:



## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације*

### I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовео комисију: Наставно научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци

Датум именовања комисије: 31.8.2017.

Број одлуке: 18/3.578/2017.

Састав комисије:

- |    |   |                  |                                 |
|----|---|------------------|---------------------------------|
| 1. | Др Бранка Чанчаревић Ђајић                | доцент           | Гинекологија и опстетриција     |
|    | Презиме и име                             | Звање            | Научно поље и ужа научна област |
|    | Медицински факултет Универзитета Бањалука |                  | предсједник                     |
|    | Установа у којој је запослен-а            |                  | Функција у комисији             |
| 2. | Др Весна Ећим Злојутро                    | Редовни професор | Гинекологија и опстетриција     |
|    | Презиме и име                             | Звање            | Научно поље и ужа научна област |
|    | Медицински факултет Универзитета Бањалука |                  | члан                            |
|    | Установа у којој је запослен-а            |                  | Функција у комисији             |
| 3. | Др Мирослава Гојнић                       | Редовни професор | Гинекологија и опстетриција     |
|    | Презиме и име                             | Звање            | Научно поље и ужа научна област |
|    | Медицински факултет Универзитета Београд  |                  | члан                            |
|    | Установа у којој је запослен-а            |                  | Функција у комисији             |

## II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Арнела (Фикрет) Церић Банићевић
2. Датум рођења: 30.4.1970. Мјесто и држава рођења: Приједор, Босна и Херцеговина

### II.1 Основне студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет Бањалука, Сарајево, Загреб

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: медицина

Звање: доктор медицине

### II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа:  Година завршетка:  Просјечна оцјена током студија:

Универзитет: Универзитет Загреб

Факултет/и: Медицински факултет

Студијски програм: перинатологија

Звање: мр перинатологије

Научна област: гинекологија и опстетриција

Наслов завршног рада: Дужина врата материце и цервиковагинална инфекција у прогнози ризика пријевременог порога

### II.3 Докторске студије

Година уписа:

Факултет/и: \_\_\_\_\_

Студијски програм: \_\_\_\_\_

Број ЕЦТС до сада остварених:

Просјечна оцјена током студија:

## II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
1.	Церић Банићевић А, Поповић М, Церић А, Банићевић А. Методе одабира групе трудница ризичних за пријеврмени пород. Зборник радова 57. Гинеколошко акушерске недеље СЛД, Београд, 2013,138-55.	М33 Саопштење са међународног скупштампано у цјелини
<i>Кратак опис садржине:</i>		
<p>Досадашње методе одабира ризичне групе трудница темеље се на различитим клиничким, ултразвучним, биохемијским тестовима. Ниска осјетљивост тестова доводи до проблема непотребног надзора, болничког лијечења, примјене вишекратне кортикостероидне терапије те различитих токолитичких терапија. Стрес останком у болничким условима, забринутост за исход трудноће могу у коначници утицати на њен ток. Зато се намеће потреба дефинисања ризичне групе трудница за пријеврмени пород, ултразвучном цервикометријом, бимануланом прегледом, анализом културе цервикалног бриса.</p>		
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО		
Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија <sup>1</sup>
2.	Cerić Banićević A, Popović M. Cervical length and cervicovaginal infection for prediction of preterm birth risk. Acta Inform Med.2014 Apr; 22(2):128-32.	М52 Оргинлни чланак у часопису националног значаја
<i>Кратак опис садржине:</i>		
<p>Студија показује могућности трансвагиналног сонографског мерења грлића у предвиђању превременог ризика од порођаја. Циљ студије био је пратити дужину грлића материце у трудноћи од 16. до 37. недеље, као и да се уради микробиолошка анализа вагиналне и цервикалне флоре и да се идентификује однос између скелета и микробиолошке флоре као и код прераног рођења. Истраживање је спроведена као проспективна студија о две групе болесница у Клиничком центру Бања Лука. У групи са високим ризиком имали смо 8% пацијената са дужином цервикала испод 15мм, 30% пацијената са дужином цервикса од 15 до 25мм и 62% пацијената са дужином цервикса већим од 25мм. У групи са ниским ризиком нисмо имали пацијенте са дужином цервикалице испод 15 мм, 95% пацијената имало је дужину цервикса веће од 25 мм, а 5% пацијената имало је дужину цервикса од 15 до 25 мм.</p>		
<i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i> <u>ДА</u> НЕ ДЈЕЛИМИЧНО		

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Popovic M, Cerić Banićević A, Popović B, Cerić A, Banićević A, Popadić D. Treatment of Endometrial Cancer in Patient with Malignant Obesity. Med Arh. 2014; 68(1): 69-70.	M52 Оригинални чланак у часопису националног значаја
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>60-годишња пацијентка са менархом у 13. години и последњој менструацији у 53. години, без крварења у материци или било какве симптоматологије. Гинеколошки преглед трансвагиналним ултразвуком показао је хиперплазију ендометрија (20мм). Након киретаже, патолошки преглед је био карциноматоидни полип. Пацијент са ХТА-ом и гојазношћу примљен је у Гинеколошко одељење (ФИГО стадијум IA1). Због своје гигантне гојазности, БМИ - <math>71,50 \text{ kg / m}^2</math>, тежине 219 кг и висине 175 цм, операција абдоминалним приступом је била веома тешка за извођење, па је извршена вагинална хистеректомија. Поступак је завршен у року од 127 минута без икаквих интраоперативних компликација. Губитак крви је био мањи од 100мл. Пацијент је отпуштен на дан после операције. Пацијент је праћена 6 мјесеци након операције. Није било компликација или рецидива током 6-месечног праћења.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>                    <b>ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО</b></p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Церић Банићевић А, Поповић М, Церић А, Банићевић А, Лукач М, Кисин Јовановић С. Рани пријевремени пород и цервиковагинална инфекција код хоспитализираних пацијенткиња у УБКЦ Бањалука 2014. године.Зборник радова 59.Гинеколошко акушерске недеље СЛД, Београд, 2014.	M33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>У раду смо ретроспективно од 1.1.2014. до 31.12.2014. анализирали труднице хоспитализиране у УБКЦ на одјелима Перинатологија и Конзервативна гинекологија, породјене до краја 32. недјеље трудноће, са ретроспективно праћеним налазима културе цервикалног бриса. Циљ рада био је повезати узрочно последично везу инфекције грлића и настанка раног пријевременог прснућа плодовах овоја и раног пријевременог порода.</p>		
<p><i>Рад припада проблематици докторске дисертације:</i>                    <b>ДА <u>НЕ</u> ДЈЕЛИМИЧНО</b></p>		

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Церић Банићевић А, Церић А, Зилцић Моралић А, Поповић М, Поповић Б, Банићевић А. Начин завршетка трудноће прворотки са карличном презентацијом плода у савременом акушерству. Зборник радова 60. ГАН СЛД, Београд, јуни, 2016.	M33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини
<p><i>Кратак опис садржине:</i></p> <p>Презентација карлицом у терминским трудноћама, њих 3-5% деценијама представља акушерску дилему. С једне стране сазнања о повећаном раном перинаталном и дугорочном морбидитету дјете рођене у ставу карлицом вагиналним путем и с друге стране свакодневни клинички докази и студије о непромијењеном перинаталном исходу у односу на начин порода, акушере су довеле до самосвјесног одлучивања о начину довршења порода. Такође, познато је да перинатални исход дјете рођене у ставу карлицом вагиналним путем, директно повезан с техникама рађања или ручних помоћи,односно,</p>		

што се више манипулише према оним компликованијим, то је исход лошији. С тим у вези, већина акушера због прогресивног неискуства и недовољне вјештине, трудноћу завршава примарним царским резом и неће се упуштати у пород карлице вагиналним путем.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Cerić A, Cerić Banićević A, Popović M, Popović B, Banićević A. Korist od antikoagulantnog tretmana kod trudnica sa dokazanom urođenom trombofilijom. Zbornik radova 1.1. Kongres ginekologa i opstetričara Republike Srpske sa međunarodnim učešćem, Banjaluka, april, 2016.	M33 саопштење са међународног скупа штампано у целини

*Кратак опис садржине:*

Тромбофилија представља широк спектар урођених и стечених поремећаја зргушавања крви којису повезани с артеријским и венским тромбозама. Стање хиперкоагулобилности које постоји у трудноћи, може довести удружено са тромбофилијом до знатно повишеног ризика настанка плућне емболије која у развијеном свијету представља најчешћи разлог матерналног морталитета. Циљ је био приказати корист од антикоагулантне терапије код трудница са доказаном урођеном тромбофилијом. У испитивање је укључено 73 труднице са доказаним налазом урођене тромбофилије. Код 19 трудница нађена је мутација у гену за МТХФР код 12 повећана експресија ПАИ гена, код двије комбинована тромбофилија. Одлуку о тестирању и профилактичкој примјени антикоагулантне терапије треба бити донесена на темељу индивидулане процјене ризик, односно користи.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Pejić D, Savić S, Popović M, Cerić Banićević A. Gestational trophoblastic disease with multisystemic complications. Signa Vitae. 2015; 10(SUPPL 1): 79-80.	M53 рад у научном часопису

*Кратак опис садржине:*

Гестацијска трофобластна болест (ГТД) је стање неизвесне етиологије, може да се развија као хидатидиформна мола (комплетан и парцијално), инвазивна мол, хориокарцином епителиоидни трофобластни тумор. Инциденца комплетне хидатидиформне моле је отприлике 1 у 1.500. Инциденца парцијални хидатидиформ мол је приближно 1 у 750 трудноћа. У овом случају описујемо пацијента са симптомима еклампсије индуковане моларном трудноћом. 26-годишња жена (Гравида 2, пара 1, са претходном вагиналном породом, родила здраво женско дијете) била је 16 недеља трудноће.

Дијагностикована је хидатидиформна мола и еклампсија.

Вриједност бета хумани хорионског гонадотропина пред третманом ( $\beta$ -ХЦГ) био је екстремно висока на 1.082.900 мИУ / мл. Одлучили смо се да се изврши хитан царски рез. Две недеље после порога, серум  $\beta$ -хЦГ ниво је био 16,341 мЛУ / мЛ и нормализован постепено у року од два месеца без икаквих цитотоксична терапија.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО**



### III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРА

<p>Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):          Весна (Вида и Жарко)Ећим -Злојутро          Датум и мјесто рођења:4.фебруар 1961.,Скопље,БЈР Македонија          Установе у којима је био запослен: Дом здравља Бањалука,Клинички центар Бањалука, Медицински факултет Бањалука. Радна мјеста: Љекар опште праксе ,специјалиста гинекологије и опстетриције,шеф Перинатологије стручни сарадник,асистент,виши асистент,доцент,ванредни професор,редовни професор,начелник Клинике.          Чланство у научним и стручним организацијама или удружењима:          Члан Гинеколошко акушерске секције Српског лекарског друштва Србије Предсједник Удружења гинеколога и опстетричара епублике Српске, Члан Друштва доктора Републике Српске Члан Удружења за остеопорозу Републике Српске          Дипломе и звања:          Основне студије:Медицински факултет,Бањалука,Звање:Доктор медицине, 1984. године.Просјечна оцјена из цијелог студија 8,26          Постдипломске студије:Медицински факултет Бањалука,Звање:Магистар медицинских наука, 1999. године          Наслов завршног рада:“Вриједности ацидобазног статуса као параметар у оцјени тежине ЕПХ гестоза“          Докторске студије/докторат:Медицински факултет Бањалука,2001. године          Назив докторске дисертације:„Значај и предност мјерења протока кроз артерију церебри медију,феталну аорту и умбиликалну артерију collor doppler техником у односу на кардиотокографију код гестоза“          Претходни избори у настави:          асистент 1996-1999.године          виши асистент 1999-2002 године          доцент 2002-2008.године          ванредни професор 2008.год          редовни професор 2013.</p>
---

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница
1.	Ећим-Злојутро В. Пријевремени порођај. Зборник радова 57. Гинеколошко акушерске недеље СЛД, Београд, 2013, 52-57.
2.	Ећим-Злојутро V, Лућић N, Родић A, Милићевић S. Uroinfekcije u trudnoći. 3 <sup>rd</sup> Congress of the Sout East European Society of Perinatal Medicine, Belgrade,14-17 may,2009.
3.	Есім-Злојутро V, Родић A, Луцић N, Миличевић S. Role of antibiotics and corticosteroids in preterm labour. XXII European Congress PERINATAL MEDICINE,Granada,Spein,2010.
4.	Вилендечић Р, Перендија В, Савић С, Граховац С, Ећим-Злојутро В, Вилендечић З, Золак А,Станишић Љ. Превремени порођај и перинатални исход. Зборник радова 50. Гинеколошко – акушерске недеље СЛД, Београд, 2006.
5.	Ећим-Злојутро В, Лучић Н,Драгановић Д, Чанчаревић Ђајић Б,Топић Ј. Близаначка трудноћа на КГА Бањалука, 3. Конгрес доктора медицине Републике Српске, Теслић, 2013.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

### IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

#### IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

Корелација квалитативног алфа 1 микроглобулина, вриједности интерлеукина 6 те цервикометрије и цервикалне инфекције код трудница са симптомима пријевременог порода

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

#### IV.2 Предмет истраживања

Пријевремени пород се дефинише као рођење дјетета између 22. и 37. недјеље трудноће. Његове посљедице су најчешћи узрок раног и касног морбидитета и морталитета у развијеним земљама свијета, те правовремено уочавање знакова пријевременог порода, његова превенција и лијечење представљају један од водећих задатака у данашњем акушерству. Учесталост пријевременог порода у општој популацији креће се између 6-10%, док је његова учесталост у популацији трудница с клиничким знаковима пријетећег пријевременог порода око 20-25%.

Успјешним откривањем асимптоматских клиничких стадија, слабости и убрзаног сазријевања цервикса те асимптоматских цервикалних инфекција ради правовремене примјене кортикостероидне профилаксе и токолитичке терапије те правовременог транспорта труднице у терцијарни центар гдје постоји најбоља новорођеначка нега, постоји могућност значајнијег смањења перинаталног морбидитета и морталитета узрокованог пријевременим рођењем дјетета у популацији трудница са знаковима пријетећег пријевременог порода.

##### 1. Дефиниција и етиологија пријевременог порода

Пријевремени пород те његове краткорочне и дугорочне посљедице највећи су проблем у данашњем акушерству. Дефинише се као рођење дјетета од 22 недјеље гестације до прије навршених 37 недјеља трудноће с учесталошћу у општој популацији трудница у Европи између 5-9%,(1-3), а у САД и Канади до 12%(1). У клиници за гинекологију и акушерство УКЦ Бањалука износи 6,7%.

Упркос побољшању здравствене заштите и неге, уоптреби нових лијекова и нових технологија, у великој већини развијених земаља учесталост пријевременог порода се у задњих неколико десетљећа уопште није смањила, него се повећала и до 5 % у односу на прије 30 година(2). Посљедице пријевременог порода су одговорне за 75% новорођеначког морталитета те за више од 50% морбидитета. Више од 2/3 компликација се јавља код дјете рођене прије 34. недјеље трудноће(2,3). Такође, његова учесталост те новорођеначки морбидитет и морталитет представљају важне епидемиолошке показатеље квалитета здравствене заштите појединих земаља.

Учесталост морталитета и морбидитета расте с мањом гестацијском доби. По доби се пријевремени пород дијели на: пород  $\leq$  28 недјеља трудноће (екстремно рани) који и представља највећи проблем, његова учесталост је око 5%; пород између 29-31 недјеља трудноће (рани или тешки) чија учесталост је око 15%; пород између 32-34 недјеље трудноће(умјерени) чија учесталост се креће око 20%, те на крају пород између 35-37 недјеља (благи или гранични) чија учесталост је око 60-70% (1,3).

Дјеча рођена у овом периоду у поређењу са терминском новорођенчади имају значајно већу учесталост респираторног дистрес синдрома, апноичних епизода, хипогликемије, жутице, керниктеруса, потешкоћа храњења, перивентрикуларне леукомалације те већег броја поновљених хоспитализација. Укупно преживљавање се значајно побољшало у протеклих двадесетак година антенаталном примјеном кортикостероидне профилаксе, постнаталном примјеном сурфактанта и метода асистираних вентилације те унапријеђењем

интензивне његе новорођенчади.

Узроци пријевременог порода могу се подијелити у три групе:

1. Спонтани пријевремени пород (око 50%) који започиње трудовима прије навршених 37 недјеља трудноће
2. Пријевремено прснуће плодовах овоја прије термина (25-30%), који започиње прснућем овоја бар сат времена прије почетка труда прије навршених 37 недјеља трудноће
3. Јатрогени пријевремени пород због мајчиних или феталних индикација (обухваћа око 30-35%)

## 2. Патофизиолошки механизам настанка пријевременог порода

Пријевремени пород се данас сматра синдромом који је посљедица вишеструких механизма који укључују упалу, утероплацентарну исхемију и/или крварење, стрес те остале опште или локалне имунолошке процесе(4). Детаљни ток и узрок појаве пријевремених труда је још увијек непознат. Повишен удио фактора ризика према протективним механизмима доводи до промјене из стања електричне и механичке тишине материце у појаву труда и пријевременог прснућа овоја. Ови инхибитори укључују прије свега прогестерон, затим простаглицин и азот оксид као и многе друге супстанце. Дакле, миоетријална активност током трудноће пригушена је супстанцама које дјелују преко различитих механизма, уопштено повећавајући унутарћелијски ниво цикличких нуклеотида који инхибишу ослобађање  $Ca^{2+}$  из унутарћелијских депоа или смањују активност киназа лаког ланца миозина. Од познатих фактора ризика најчешће се спомиње утерина инфекција која доводи до активације каскаде простаглицина који се сматрају једним од иницијатора појаве пријевремених труда. Простаглицини имају важну улогу у започињању терминског порода. Циклооксигеназа (COX) која је одговорна за први корак у синтези простаглицина из арахидонске киселине постоји у два облика: COX1 и COX2. Доказано је да COX2 активност доводи до активације каскадног механизма који доводи до синтезе простаглицина и започињање пријевременог порода(5,6).

### 2.1. Плацентарни алфа 1 микроглобулин

RVP (ruptura velamentorum prematura) компликује 2–20% свих порода и повезан је с 18–20% случајева перинаталне смрти. Могући начини збрињавања укључују хоспитализацију и примјену кортикостероидне терапије. Амниоцентеза у циљу искључивања интрамнионске инфекције или профилактичка примјена антибиотика широког спектра представљају даље терапијске могућности(7). Прегледом у спекулима можемо утврдити накупину плодне воде у вагини или отицање плодне воде низ стражњи свод вагине. Комплементарни докази укључују алкални рН односно микроскопски доказану арборизацију вагиналног секрета. Поузданост клиничких знакова RVP-а пада један сат након прснућа. Показано је како нитразински тест, Фернигов тест и ултразвучна пројена количине воде минимално доприносе тачности дијагнозе. Новија истраживања темеље се на препознавању једног или више биохемијских маркера у вагиналном секрету, који су присутни у случају RVP-а, а одсутни када су овоји интактни(8)

Плацентарни алфа-1 микроглобулин (PAMG-1) је гликопротеин којег производе децидуалне ћелије. Тест садржи моноклонска антителија која откривају изузетно мале количине протеина присутног у вагиналном секрету. Концентрација у плодној води креће се од 2000,0 до 25000,0 mg/L, док је концентрација у крви мајке између 0,5 – 2,0 mg/L. Test (PartoSure) има границу осјетљивости на 5,0 mg/L. PAMG-1 је до данас испитан у 9 клиничких испитивања у које је било укључено 1.194 трудница. У тим испитивањима опажено је 18 лажно негативних (0,015%) и 10 (0,008%) лажно позитивних налаза (табела 1). Тест је показао осјетљивост од приближно 99% и специфичност у распону од 87,5–100%(9,10) Посебно су занимљиви резултати упоредног испитивања које је показало како

је PAMG-1 тест као појединачни дијагностички поступак показао већу дијагностичку тачност него преглед у спекулумима комбинован са нитразинским и Ферн тестом(8). По последњим истраживањима присуство протеина објашњава се трансудацијом кроз хорионске поре током утерусне контракције или деградацијом екстрацелуларног матрикса феталних мембрана током инфламаторног процеса. У групи трудница без клиничких знакова показало се како ће оне са позитивним PAMG-1 пород започети у значајно краћем року у поређењу са асимптоматским трудницама у којих је налаз теста био негативан. Додатна клиничка корист теста је чињеница да на резултате односно исход теста не утиче онечишћење узорка сјеменом течности, урином, примјесом крви до у количини до 50% садржаја узорка. Може се радити без спекулума те и након вагиналог прегледа(10-12).

Tablica 1. Pregledni rezultati kliničkih ispitivanja testa koji otkriva PAMG-1  
Table 1. Review of the results of examinations of the PAMG-1 test

Kliničko ispitivanje (Study)	Način odabira bolesnica / Patient participation group (PPG)	Stvarno pozitivni / True positive (TP)	Lažno negativni / False negative (FN)	Stvarno negativni / True negative (TN)	Lažno pozitivni / False positive (FP)	Broj / Number	Pozitivna prediktivna vrijednost / Positive predictive value (PPV= TP/ (TP+FP))	Negativna prediktivna vrijednost / Negative predictive value / (NPV = TN/ (TN+FN))	Točnost / Exactness
Cousins	Slučajan odabir (Random)	90	1	112	0	203	100.0%	99.1%	99.5%
Park/Lee	Slučajan odabir (Random)	157	2	21	3	183	98.1%	91.3%	97.3%
Grizzell	Slučajan odabir (Random)	25	0	21	0	46	100.0%	100.0%	100.0%
Silva	Klinički dvojbeni slučajevi (Equivocal)	21	0	42	0	63	100.0%	100.0%	100.0%
Kwek	Klinički dvojbeni slučajevi (Equivocal)	38	3	59	0	100	100.0%	95.2%	97.0%
Hoshi	Klinički dvojbeni slučajevi (Equivocal)	51	3	143	2	199	96.2%	97.9%	97.5%
Albayrak	Slučajan odabir (Random)	83	5	77	2	167	97.6%	93.9%	95.8%
Abdelazim	Klinički jasni slučajevi (Known)	73	2	74	1	150	98.6%	97.7%	98.0%
Marcellin	Klinički jasni slučajevi (Known)	39	2	40	2	80	95.0%	94.8%	95.0%
<b>Ukupno / Total</b>		<b>577</b>	<b>18</b>	<b>589</b>	<b>10</b>	<b>1194</b>	<b>98.3%</b>	<b>97.0%</b>	<b>97.7%</b>

## 2.2. Инфекција и пријевремени пород

Од 25 до 40% свих пријевремених порода дешава се код трудница са интраутерином инфекцијом, а овај постотак расте са мањом гестационом старашћу и достиже 80% уколико је до пријевременог порода дошло прије 30. недјеље гестације(13). Инфекције представљају не само најчешћи, него и једини етиолошки фактор, за који је утврђена узрочно посљедична веза са пријевременим породом. Миркоорганизми могу да стигну до амнионске шупљине и доведу до интраутерине инфекције различитим путевима: асцендентно из вагине преко цервикса, хематогена дисеминација кроз плаценту, ретроградно из перитонеалне дупље преко јајовода или јатрогено током медицинских процедура. Свакако је асцендентни пут инфекције најчешћи и оне су преко 50% код пријевременог порода. Претпоставља се да постоји фаза процеса који доводи до настанка интраутерине инфекције(13-15). У првој долази до поремећаја вагиналне флоре, насељавања појединачних микроорганизама и/или полимикробне инфекције у коме нормална лактобациларна флора буде замијењена патолошком флором. Из вагине преко грлића микроорганизи долазе до децидуе и хориона, одакле могу да пролазе до феталних крвних судова или до амниона и плода. Без обзира на пут, сваки продор доводи до

имунолошког одговора мајке или фетуса. Када патоген савлада физичко хемијске баријере на слузницама, покреће се више различитих сигналних путева који активирају друге компоненте имуне одбрамбене мреже и акутног запаљенског одговора. Долази до повећања пропустљивости крвних судова, екстравазације протеина акутне фазе и протеина комплемента. Сви процеси се одигравају контролисано, а један од значајних је ослобађање проинфламаторних цитокина (IL6, IL1, TNF). Доказано је да доводе до мањег или већег пораста синтезе простагландина у плодовим овојима те у децидуи и миометријуму. Концентрације IL6, IL1, TNF у амнионској течности су повишене код жена са пријевременим породом и интраутерином инфекцијом и у позитивној су корелацији са налазима хистолошког хориоамнионитиса и културе. Микроорганизми који се најчешће налазе у плодовој води су микоплазме, уреоплазме, стрептококе те други. Ти микроорганизми су ниске вируленције па би могли довести до хроничне инфекције без присутних клиничких, односно лабораторијских знакова. Позитивна култура микроорганизама не мора значити да се ради о активној интраутериној инфекцији. С друге стране око 80% екстремно раних или раних пријевремених порода позитивна култура повезана је са хориоамнионитисом(13,16,17). Доказано је да су бактерије присутне у феталној крви у око 1/3 случајева кад су присутне у амниону. Најчешће продор микроорганизама наступа у другом тромјесечју, те је то право вријеме када се може дијагностиковати инфекција у још субклиничкој фази те превентивно дјеловати.

### 2.3 Улога цитокина у претерминском породу

Међу најбоље проученим цитокинима и њиховој улози у пријевременом породу, сигурно спада IL6. Један од разлога за ово је чињеница да је IL6 један од најсензитивнијих цитокина када је у питању хориоамнионитис. Повишена концентрација у серуму труднице, амнионској течности и серуму фетуса је бољи индикатор хориоамнионитиса од класичних параметара као што су резултати бактеријске културе, концентрације глукозе у плодовој води, температуре те број леукоцита труднице. Најзначајнији извор IL6 у трудноћи су децидуа, плодови овоји и трофобласт(17-19). У секрецији учествују имуне, али и неимуне ћелије трофобластног компартмента, а најзначајнији фактори стимулације секреције IL6 су IL1b и TNF-а. Запаљенски одговор имуног система састоји се од четири фазе. Рекација почиње фазом иницијације, слиједи фаза привлачења имунокомпетентних ћелија, фаза имуномодулације и на крају фаза инхибиције. Под утицајем биолошког, физичког или хемијског агенса, оштећене ћелије луче цитокине IL1 и TNF-а који имају пирогено дејство, активирају ендотелне ћелије и ангиогенетске процесе, посредују у развијању шока, стимулишу пролиферацију трофобласта, активирају циклооксигеназу тип 2, чиме подстичу синтезу простагландина(17,20,21). Неколико сати послје почетка запаљенске реакције почиње секреција имуномодулаторног цитокина IL6. Дјелује као фактор раста у односу на Б лимфоците, стимулише синтезу и секрецију антитијела и активира Т лимфоците. Ово је фаза имуномодулације, односно фаза која претходи смиривању инфламаторне реакције. Последња имуносупресивна фаза запаљенске реакције посредована је цитокинима IL10, IL4 TGF-b1,2,3. IL10 је цитокин који инхибише синтезу и секрецију свих цитокина и на тај начин доприноси смиривању запаљенске реакције.

### 2.4 Контракције утеруса те скраћење дужине цервикса

Контракције се почињу јављати од другог тромјесечја трудноће те је у студијама повезана њихова учесталост са већом учесталости пријевременог порода. Међутим, код великог броја трудница постоји велика варијабилност у интензитету и фреквенцији контракција, тако да као јединствен симптом не представљају сигуран знак за предвиђање пријевременог порода. Цервикс је грађен од глатког мишића и колагена као матрикса везивног ткива. Његов састав чине гликозаминогликани, укључујући дерматин сулфат 70%, хепарин сулфат 15%, хијалуронска киселина 15% те елсатин. Колаген чини 85% укупног ткива цервикса, а од тога је 70% тип I и 30% тип II(22). Гликозаминогликани као саставни дио цервикалног везива служе као цемент између везивних фибрила те им на тај

начин смањују покретљивост. Њихова се укупна количина у трудноћи повећава и то тако да расте концентрација хијалуронске киселине и хепарин сулфата, а пада концентрација дерматин сулфата, хондроитин 4 сулфата и хондроитин 6 сулфата. Све наведено доводи до квалитативних промјена на цервиксу, а то је омекшавање. Контрактилност миометрија и отварање цервикалног канала под регулацијом су естрогена, прогестерона, простагландина те релаксина. Слабост цервикса, цервикална инсуфицијенција, се дефинише као асимптоматско отварање унутрашњег ушћа(22). Као посљедица тога долази до пролапса плозових овоја, њиховог прснућа те побачаја или пријевременог порога. Узроци цервикалне слабости се могу подијелити на наследне и стечене. Наследи су аномалије материце, а од стечених који доводе до инсуфицијенције најчешће су механичке, посебно технички лоше и грубе дилатације код киретажа, конизација или ампутација цервикса. Прецизна и јасна дијагностика слабости цервикса још увијек је нејасна и представља дијагностички изазов. Разлог томе дјелимично лежи у разлитости критерија за постављање дијагнозе, али и због различитих метода којима се објективизирају позитивни анамнестички подаци који говоре у прилог цервикалне слабости(23). Сумњу на слабост постављамо на основу оптерећене анамнезе. Подаци који нам говоре у прилог томе су побачај или пород  $\leq 34$  недјеље у претходним трудноћама, руптура плозових овоја  $\leq 32$  недјеље у претходним трудноћама, подаци о конизацији, дилатацији, те другим операцијама на цервиксу. Уз анамнезу постоје и дијагностички поступци који учињени прије трудноће могу да говоре у прилогу инсуфицијенцији. То су хистеросалпингографија, која показује лијевкаст или тунелсат канал са проширеним унутрашњим ушћем (више од 1 цм), затим проходност цервикса изван трудноће за Хегаров дилататор број 8 или више у другој половини менструалног циклуса те могућност извлачења напуњеног балона катетера (Folley) из цервикса такође у другој фази циклуса(23).

## 2.5 Ултразвучна трансвагинална сонографија

Уназад 20 година развојем ултразвучне технологије трансвагинална сонографија цервикса предложена је као метода избора ризичне групе трудница за пријевремени пород. Постоје многа обиљежја која се доводе у везу са процјеном ризика за пријевремени пород, али се дужина затвореног дијела канала (цервикометрија) показала као најбоља метода избора ризичне популације(24-26). Друго најчешће обиљежје које се користи у процјени ризика је "funelling", однос између укупне дужине цервикалног канала те отвореног унутрашњег ушћа. Подаци из велике студије То и сар. (n=6819) говори у прилог предности цервикометрије у односу на "funelling", јер код присутног "funellinga" дужина функционалног дијела цервикалног канала је мања и као такав се не треба узимати као самостална варијабла(24-26). Вагинални, дигитални биманулани преглед, као стандардна метода оцјене врата материце има велику субјективну варијабилност и није идеална метода за процјену и предикцију пријевременог порога, јер се често проходност вањског дијела канала криво проглашава патолошким стањем. Трансвагинална сонографија је сигурна метода, а фреквенција дијагностичког ултразвука према новијим препорукама Свјетске федерације за употребу ултразвука у медицини (WFUMB), Међународног удружења за ултразвук (ISUOG) те Америчког института за употребу ултразвука у медицини (AIUM) није штетна за трудницу и плод. У односу на остале методе цервикометрија је: јефтина, лако доступна, безболна, са малом интер и интраопсервацијском варијацијом, 6%, те мањом могућности јатрогене инокулације бактерија(24,25).

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

### IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spisom literature

- Lee MS, Romero R, Park JW, Kim SM, Park CW, Korzeniewski S, Chaiworapongsa T, Yoon BH. The clinical significance of a positive Amnisure test(™) in women with preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep;25(9):1690-8.
- Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jan 6. [Epub ahead of print]
- Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Evaluation of a novel placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) test to predict spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med.* 2014 Dec; 13:1-5.
- Sukchaya K, Phupong V. A comparative study of positive rate of placental alpha-microglobulin-1 test in pre-term pregnant women with and without uterine contraction. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Aug;33(6):566-8.
- Ehsanipoor RM, Swank ML, Jwa SC, Wing DA, Tarabulsi G, Blakemore KJ. Placental alpha Microglobulin -1 in Vaginal Secretions of Women with Evidence of preterm Labor. *Am Perinatol.* 2016 Jan; 33(2):208-13
- Mariona FG, Roura LC. The role of placental alpha microglobulin -1 amnisure in determining the status of fetal membranes ; its association with preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.*2016 Mar;29(6):1016-20
- Hadzi-Lega M, Markova AD, Stefanovic M, Tanturovski M. Correlation of cervical length, fetal fibronectin, pHGFBP-1, and cytokines in spontaneous preterm birth up to 14 days from sampling. *J Perinatal Med.*2015 Sep;43(5):545-51
- Sorokin Y et al. Umbilical cord serum interleukin-6, C-reactive protein, and myeloperoxidase concentrations at birth and association with neonatal morbidities and long-term neurodevelopmental outcomes. *Am J Perinatol* 2014 Sep;31(8):717-26.
- Jung EY, Park KH, Lee SY, Ryu A, Oh KJ. Non invasive prediction of intraamniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (<15mm). *Epub.*2015 Sep;292(3):579-87.
- Jung EY, Choi BY, Rhee J, Park J, Cho SH, Park KH. Relation between amniotic fluid infection or cytokine levels and hearing screen failure in infants at 32 wk gestation or less. *Epub* 2016 Feb;81(2):349-355
- Matijevic R, Grgic O, Klobucar A. Diagnosis and therapy of cervical insufficiency. *Acta Med Croatica.* 2003;57(4):287-94.
- Grgic O, Matijevic R, Vasilj O. Qualitative Glandular Cervical Score as a Potential New Sonomorphological Parameter in Screening for Preterm Delivery. *Ultrasound Med Bio.* 2006;32(3):333
- Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Is sonographic assessemtn of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery i low risk population? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11): 1342-7.
- Pinton A et al. Comparison of vaginal ultrasound and digital examination in predicting preterm delivery in womern with threatened preterm labor:a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.*2017 Apr;96(4):447-453
- Mesic L et al. Correlation between cervical infection and preterm labor. *Med Glas.* 2017 Feb 1;14(1):91-97

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.4 Циљеви истраживања

Циљ истраживања је утврдити:

1. Да ли позитиван тест на PAMG-1 у групи трудница са симптомима пријевременог порода значи да ће се исти десити унутар 7/14 дана
2. Да ли постоји разлика у дужини грлића обе групе испитница
3. Да ли постоји разлика у микробиолошкој анализи цервикалног бриса
4. Да ли постоји разлика у серумској вриједности IL6 и C реактивног протеина
5. Да ли се комбинацијом тестова може постићи боља дијагностика пријевременог порода

Циљеви истраживања су одговарајући? ДА НЕ

#### IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

На основу литературних података извукли смо хипотезе:

- позитиван квалитативни тест на алфа 1 микрглобулин биће у корелацији са дужином грлића испод 25мм за настанак порода унутар 7-14 дана
- позитивна култура цервикалног бриса биће у корелацији са скраћеном дужином грлића испод 25мм
- вриједности IL6 биће повишене у групи трудница са симптомима пријевременог порода
- у популацији трудница са симптомима пријевременог порода, претходним дијагностичким тестовима, очекујемо статистички значајно побољшање дијагностичке тачности процјене ризика стварне учесталости пријевременог порода.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане? ДА НЕ

#### IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Горе наведеним тестовима унаприједили би методе дијагностике пријевременог порода код трудница са знаковима пријетећег пријевременог порода, те у завршници смањили дужину непотребне хоспитализације, давање лијекова који имају озбиљне нуспојаве како за трудницу тако и за њено нерођено дијете и самим тим смањили трошкове пружања здравствене његе без негативног утицаја на њену квалитету, понашајући се према адекватном клиничком протоколу.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

#### IV.7 План рада и временска динамика

Плана рада се спроводи кроз фазе:

1. Фаза истраживања проблема
2. Фаза прикупљања података у првих 8 мјесеци исраживања
3. Фаза статистичке обраде података у наредних мјесец дана и анализа података
4. Фаза израде докторске дисертације у току слиједећих шест мјесеци

Планирано вријеме за завршетак докторске дисертације је оквирно 18 мјесеци .

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.8 Метод и узорак истраживања

Истраживање је планирано као проспективна студија код трудница са симптомима пријевременог порода, од 22 до 36,6 недјеља гестације, хоспитализованих у УКЦ РС Бањалука. Дијагноза пријевременог порода биће постављена са присутним барем једним од наведених критерија:  $\geq 5$  контракција материце на сат дуже од 2 сата, проходност цервикалног канала од 1 до 3 цм.

Фактори укључења код експерименталне групе трудница (n=50): једноплодне трудноће, присутни симптоми пријевременог порода, гестације 22 до 36,6 недјеља. Фактори укључења код контролне групе трудница (n=50): једноплодне трудноће, без присутних симптома пријевременог порода, гестације 22 до 36,6 недјеља трудноће.

Фактори неукључења код обе групе трудница били би слиједећи:

- трудноћа мања од 22 или већа од 36,6 недјеља
- труднице са пријевременом руптуром плодних овоја
- труднице код којих постоји доказана аномалија плода неспојива са животом или интраутерина смрт плода
- вишеплодна трудноћа
- труднице са хируршким захватима на грлићу материце (конизација или серклаж)
- труднице са урођеним малформацијама спајања Mullerovih цијеви (uterus duplex, uterus didelphus, uterus bicornis, cervix duplex)
- труднице са осталим ризичним факторима за пријевремено завршење трудноће (болести срца, бубрега, шећерна болест, аутоимуне болести и др.)

Потенцијалним испитаницама за истраживање приступило би се током боравка на одјелу Репродуктивне гинекологије те одјелу Перинатологије, Клинике за гинекологију и акушерство УКЦ Бањалука, те дијагностичко поликлиничким амбулантама уколико се ради о испитаницама друге групе.

Први преглед за обе групе испитаница гестације трудноће веће од 22. недјеље укључивао би:

- узимање анамнестичких података и на основу тих класификација у групе
- клинички преглед
- ултразвучна биометрија плода ради процјене гестацијске доби
- извођења квалитативног теста за PAMG-1
- ултразвучна цервикометрија
- узимање цервикалног бриса за микробиолошку анализу
- анализа вриједности IL6 из серума труднице
- анализа постојећих лабораторијских анализа комплетна крвна слика (ККС), С реактивни протеин (CRP).

Извођење квалитативног теста на PAMG-1 се изводи прихватањем бочице са отапалом и протресањем, како би сва течност пала на дно. Постави се бочица у усправан положај, приложени штапић, без претходног додиривања, уведе дубоко у вагину до 5 цм. Након 30 секунди извади се штапић са натопљеном ватом. За то вријеме трудница лежи на леђима.

Током 30 секунди кружним покретима испере се штапић са ватом у предвиђеном отапалу. Након 30 секунди извади се штапић и одбаци. Тест трака постави се бијелим крајем и држи 5 минута. Резултат теста ће бити прочитан након постављања на суху, чисту и равну подлогу. Позитивним тестом сматраће се уколико у тестној регији видимо двије линије, односно негативан, уколико је видљива једна линија. Тест ћемо прогласити неважећим у случају временске дистанце од постављања тест траке дуже од 10 минута.

При трансвагиналној ултрасонографији користили би апарат Волусон 730 ПРО вагиналне сонде фреквенције 7,5 MHz, те при феталној биомерији абдоминалне сонде фреквенције 5,5 MHz, исти апарат. Сам поступак извођења цервикомерије састоји се од слиједећих тачака:

- празан мокраћни мјехур који својом величином може мјењати облик цервикса и анатомске односе
- поставити вагиналну сонду у асептичним условима у вагину у подручје предњег свода
- приказати мокраћни мјехур, плодову воду и водећу чест плода
- наћи медиосагиталну раван те пронаћи унутрашњу ос цервикса
- повући лагано сонду да смањимо притисак исте на цервикс
- накосити сонду да би приказали најдужу равнину цервикса
- учинити бар три мјерења, а калипере поставити од унутрашње до вањске оси
- снимити, те архивирати најбољу слику.

Анализирали би слиједеће параметре: 1. дужину цервикалног канала, 2. облик унутрашњег ушћа у миру и након повећаног интраабдоминалног притиска. Повећан интраабдоминални притисак добио би се притиском длана руке испитивача на фундус утеруса у трајању од око 30 секунди, након чега се понови цервикометрија ради праћења динамике промјена на цервиксу.

Материјал за микробиолошку анализу узимао би се стерилним штапићем, чврсто омотаним ватом. Узорак би се узимао из вањског ушћа врата материце при чему се окретањем штапића постиже да вата буде натопљена са свих страна. Материјал би се одмах сало у микробиолошку лабораторију. Сваки материјал имаће свој матични број. Примљени материјал би се обрађивао микроскопски и микробиолошки. Микробиолошко би подразумијевало два препарата, први се боји по обичним бојењем метиленско плавим за диференцирање ћелијских елемената, а други се боји сложено по Граму за диференцирање бактерија уз коришћење имерзионог објектива. Културелно испитивање се изводи засијавањем на диференцијалну подлогу за ентеробактерије, при чему би се користио Ендо агар (фуксин лактоза, Дригалски, еозин метиленско плаво). Посебно се засијава на крвне плоче, загријане на 37 степени, од којих се једна инкубира аеробно уз додатак CO<sub>2</sub>, а друга анаеробно. Цервикални брис се засијава и на течну подлогу, код нас декстрозни бујон тиогликонат. Инкубација траје 24 сата, након чега се налаз читава. За антибиограм се користе дискови Бектон Дикинсон, те антибиограм таблете Торлак.

Вриједности IL6 одредиће се у лабораторији Универзитетско Клиничког центра Бањалука. Дио серума ће се замрзнути на температури -80 степени до коначног одређивања концентрације. За одређивање вриједности L-6 користиће се ELISA метода на апаратима Rayto RT-3100 (Microplate Washer) и Rayto RT-2100C (Microplate Reader).

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

#### IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

УКЦРС, Клиника за гинекологију и акушерство,  
Завод за микробиологију,  
Завод за лабораторијску дијагностику

Услови за експериментални рад су одговарајући? ДА НЕ

#### IV.10 Методе обраде података

Анализа података обрадиће се статистичким програмом SPSS 15.0. За приказ квантитативних података биће кориштени показатељи дескриптивне статистике (број испитаника, аритметичка средина, стандардна девијација, стандардна грешка аритметичке средине, екстремне вриједности, квантили, медијана и интервал повјерења за аритметичку средину). За упоређивање разлика у учесталости посматраних обиљежја према различитим показатељима користиће се  $\chi^2$  тест контигенције. За упоређивање средњих вредности обиљежја према различитим групама користиће се Student-ов т тест за два независна узорка и/или ANOVA тест за више независних узорака. За утврђивање степена повезаности (корелације) посматраних обиљежја користиће се Pearson-ова параметарска или Spearman-ова непараметарска корелација (у зависности од нормалности посматраних обиљежја). Као статистички значајне узимаће се вриједности у којима је  $p < 0.05$ . За статистичку анализу, те табеларне и графичке приказе резултата користиће се SPSS програм за статистичку обраду података. Сви резултати ће бити представљени табеларно и графички.

Предложене методе су одговарајући? ДА НЕ

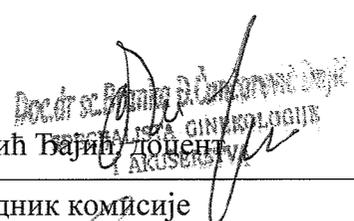
## V ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	<u>ДА</u>	НЕ
Тема је подобна	<u>ДА</u>	НЕ

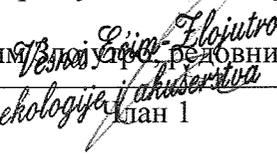
Комисија сматра да кандидат мр сц. мед. Арнела Церић Банићевић испуњава све прописане услове за одобрење докторске тезе у складу са важећим прописима. Предложена тема „Корелација квалитативног алфа 1 микроглобулина, вриједности интерлеукина 6 те цервикометрије и цервикалне инфекције код трудница са симптомима пријевременог порода,, је актуелна, неистражена и занимљива како са научне тачке гледишта тако и са аспекта могућности њене примјене у свакодневном раду.

Чланови Комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци и предлажу да се кандидату одобри израда докторске дисертације с наведеним насловом и да се за ментора одреди проф др сц.Весна Ећим Злојутро.

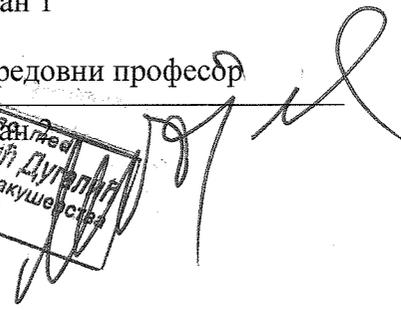
Датум: 24.5.2018.

др Бранка Чанчаревић  Доц. др сц. Бранка Чанчаревић  
ГЕНЕРАЛНИ СПЕЦИЈАЛИСТА ГИНЕКОЛОГИЈЕ  
И АКУШЕРИЈЕ

Предсједник комисије

др Весна Ећим Злојутро  Проф. др сц. Весна Ећим Злојутро  
Специјалиста Гинекологије и акушерства

Члан 1

др Мирослава Гојнић  Проф. др сц. Мирослава Гојнић  
Специјалиста Гинекологије и акушерства

Мирослава Гојнић  
Специјалиста Гинекологије и акушерства  
105856