

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-MMLI, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Značaj dopler ehosonografije u proceni stepena fetalne anemije u trudnoćama sa Rh aloimunizacijom“**

kandidata Mr dr Mirjane Marjanović Cvjetičanin, zaposlene u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Snežana Plešinac.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nebojša Radunović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Darko Plećaš, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zorica Grujić, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija Mr dr Mirjane Marjanović Cvjetičanin napisana je na ukupno 93 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 33 tabele, 16 grafikona i 3 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to Rhesus aloimunizacija i fetalna anemija. Detaljno je opisana patogeneza ove bolesti, genetska osnova kao i klinička slika. Navedene su i metode prenatalne dijagnostike, kako invazivne tako i neinvazivne, u koje spada dopler merenje fetalne arterije cerebri medije. Opisan je i način rada ultrazvuka kao dijagnostičkog sredstva, i posebno je navedena primena dopler sonografije u fetalnoj medicini.

Takođe je opisana klasifikacija stepena težine fetalne anemije, u skladu sa najnovijim protokolima. Opisana je i terapija kod fetusa sa izrazito teškim oblikom fetalne anemije. U posebnoj poglavlju je opisana prevencija Rh aloimunizacije, i naglašena neophodnost njene primene u cilju eradikacije ovog teškog oboljenja fetusa.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja tačnosti neinvazivne dijagnostičke metode, dopler sonografije fetalne arterije cerebri medije ( PSV MCA), u proceni stepena težine fetalne anemije, u odnosu na invazivne metode-amniocentezu i kordocentezu. Takođe kao cilj rada navedena je i procena primene dopler sonografije u donošenju odluke kada primeniti prvu i svaku narednu intrauterusne transfuziju u cilju korekcije fetalne anemije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji, koja je rađena u periodu od 01.01.2012. godine do 31.12.2017. godine, u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Ciljnu grupu su činile sve trudnice koje su RhD negativne. Ispitivanu grupu su činile trudnice čije su trudnoće praćene zbog Rh aloimunizacije, odnosno trudnice kod kojih je titar RhD antitela bio pozitivan. **Kontrolna grupa se sastojala od trudnica koje su RhD negativne ali nisu imale pozitivna RhD antitela, odnosno nisu razvile Rh aloimunizaciju. Istraživanje je podeljeno u dva dela.**

Navedeno je da su u prvom delu istraživanja ispitivane sve trudnoće sa Rh aloimunizacijom. U drugom delu istraživanja posebno je ispitivana grupa trudnica kod kojih je fetus imao težak stepen anemije i koje su zahtevale primenu in-utero transfuzije. Detaljno je opisan način ispitivanja procene stepena težine fetalne anemije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 114 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Studija je obuhvatila 36 trudnica sa RhD aloimunizacijom i 28 zdravih trudnica sa RhD inkompatibilijom bez senzibilizacije, koje su činile kontrolnu grupu. Rezultate smo podelili u pet delova koje čine opšti podaci, rezultati dobijeni invazivnim dijagnostičkim testovima ( amniocenteza i kordocenteza), rezultati dobijeni neinvazivnim dijagnostičkim testovima ( Dopler merenje protoka u fetalnoj arteriji cerbri mediji- MCA PSV), prikaz korelacije rezultata dobijenih amniocentezom, kordocentezom i Dopler merenjem i rezultati dobijeni pre i posle in-utero transfuzije, i njihova korelacija.

Kod 36 fetusa urađeno je 56 amniocenteza. U odnosu na Liley skor, 75% ispitivanih trudnica sa Rh senzibilizacijom je pripadalo kategoriji „A“, dok je 17% imalo prema Liley-u srednje težak oblik anemije ( grupa B1), a 8% veoma težak oblik anemije ( grupa B1/B2). Urađeno je ukupno 25 kordocenteza u cilju primene fetalne terapije ( IUT). Analizom vrednosti hematokrita ustanovljena je anemija kod 7 fetusa (19%). Anemija se smatrala ako je hematokrit manji od 2 SD od proseka za gestacijsku starost . **Dopler merenje** MCA PSV je urađeno 74 puta kod 36 fetusa. Rezultat Dopler merenja MCA PSV je izraženo u MoM ( multiple of the median) kako bi se poredilo sa referentnim vrednostima za gestacijsku starost iz već postojećih tabela. Vrednosti između 0.8 i 1.0 MoM smatrane su lakšim oblikom anemije, od 1.0 do 1.5 MoM srednje teškim oblikom anemije, dok su vrednosti iznad 1.5 MoM smatrane izrazito teškim oblikom fetalne anemije.

Upoređivanjem rezultata neinvazivne metode ( sonografsko merenje fetalnog MCA PSV) sa rezultatima invazivnih metoda ( Liley ocene na osnovu analize plodove vode dobijene amniocentezom, i hematokrita fetusa određenog iz uzorka fetalne krvi dobijene kordocentezom) studija je pokazala da postoji visoko statistički značajna korelacija između vrednosti MCA PSV i Liley grupe (  $p < 0.01$ ), kao i MCA PSV i Hct (  $R = - 0.368$ ,  $p < 0.001$ ). Utvrđivanje dijagnostičke vrednosti neinvazivne metode Dopler sonografije fetalne MCA PSV vršeno je ROC krivom posmatranog obeležja MCA PSV u odnosu na prisustvo anemije prema vrednostima hematokrita ( Hct), kao i Liley skora.

Kao najznačajniji rezultat ove studije prikazana je senzitivnost određivanja anemije neinvazivnom metodom, dopler sonografijom fetalne arterije cerebri medije. Prema ovom istraživanju, ona iznosi 83%, specifičnost 40%, pozitivna prediktivna vrednost 56%, negativna prediktivna vrednost 71%.

Cilj ispitivanja je takođe bio ocena tačnosti amniocenteze odnosno Liley skora u ranoj detekciji anemije. Vrednosti Hct merene kod novorođenčeta na rođenju uzete su kao referentni standard za dijagnostiku anemije. Rezultati istraživanja prikazani su kakav je test Liley u odnosu na referentni standard anemije prema Hct. Rezultati ove studije ukazuju da je senzitivnost testa Liley 70%, specifičnost 49%. Sveukupna tačnost iznosi 57%, pozitivna prediktivna vrednost 55%, negativna prediktivna vrednost 61%.

Kod 7 pacijentkinja rađena je in-utero transfuzija krvi tokom trudnoće, u cilju korekcije fetalne anemije. Vidi se da su Hct i MCA PSV značajno negativno povezani pre primene terapije transfuzijama krvi kao i nakon prve i druge transfuzije. S druge strane, pre druge kao i pre i posle treće transfuzije nema statistički značajne korelacije između Hct i MCA PSV. Merenje ROC analizom pokazuje da MCA PSV može da izvrši predikciju fetalne anemije u 83% fetusa pre primene transfuzije. Pre druge transfuzije tačnost testa MCA PSV je 50%, i samo 25% pre treće transfuzije. Za ispitivane trudnoće optimalni MCA PSV cut-off za određivanje vremena primene druge i treće transfuzije bio je 1.22 MoM ( II IUT senzitivnost= 100%; specifičnost= 50%, III IUT senzitivnost= 100%, specifičnost= 33.3%).

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Poslednjih 30 godina, u krugovima stručne javnosti, vodi se debata na temu Rh aloimunizacije u trudnoći. Obzirom da je incidenca pojave Rh aloimunizacije niska, 0,6%, studije i sa malim brojem ispitanica su uvek veoma dobro prihvaćene jer je poznato da je ovo veoma retko oboljenje i da je svako istraživanje iz ove oblasti veoma dragoceno za svaki tercijarni centar u svetu koji se bavi ovom problematikom, a kojih nema puno.

Do pre nekoliko godina procena težine hemolitičke bolesti fetusa isključivo se procenjivala određivanjem nivoa bilirubina u plodovoj vodi. Rezultati naše studije su pokazali da je amniocenteza u proceni fetalne anemije, upoređujući prema vrednostima hematokrita, dobar dijagnostički test što je u skladu sa do sada objavljenim studijama ( Annanth U. 1986., Liley AW. 1961.).

Za razliku od amniocenteze koja omogućava indirektnu procenu fetalne anemije, uzorkovanje fetalne krvi, odnosno kordocenteza, ima direktan pristup fetalnoj cirkulaciji i predstavlja zlatni standard dijagnoze fetalne anemije.

Upotreba dopler merenja maksimalnog protoka u sistoli u fetalnoj arteriji cerebri mediji je bio jedan od nekoliko otkrića fetalne medicine koja su promenila standarde praćenja trudnoća sa Rh aloimunizacijom. Mari i saradnici su 1997. godine objavili da je tačnost merenja MCA PSV u dijagnozi fetalne anemije skoro podjednako dobra kao određivanje prema Liley-u, što je u skladu sa našim rezultatima. Zaključeno je da MCA PSV ima veliku prednost naspram drugih dijagnostičkih procedura, jer je neinvazivan test. Tačnost MCA PSV je potvrđena je i od strane Pereira i sar. u retrospektivnoj studiji. Nešto kasnije je objavljeno, u multicentričnoj prospektivnoj studiji, da je MCA PSV bolji dijagnostički test od Liley-a u dijagnozi fetalne anemije sa tačnošću od 85%. Prema njima tačnost amniocenteze odnosno Liley podele iznosi 76% ( Scheier M 2006, Oepkes D 2006.). Prikazani rezultati naše studije su u skladu sa do sada objavljenim podacima iz literature.

Za kliničara perinatologa, prilikom antenatalnog praćenja trudnoća sa Rh aloimunizacijom, najvažnije je da proceni vreme kada je potrebno primeniti in-utero transfuziju. Rezultati naše studije se podudaraju sa rezultatima objavljenim u nekim prethodnim studijama da MCA PSV nije u potpunosti pouzdan metod u određivanju fetalne anemije kod fetusa koji su prethodno imali dve ili više transfuzija ( Dodd JM 2017., Friszer S 2015., Engel K 2009.). Štaviše, naši rezultati podržavaju mišljenje da je potrebno smanjiti cut-off MCA PSV za tajmiranje naredne transfuzije sa predlogom da se razmotri cut-off nivo od 1.22 MoM za MCA PSV kao referentni nivo za našu populaciju.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

*Mirjana Marjanović Cvjetičanin, Snežana Plešinac, Jelena Dotlić, Darko Plećaš, Dušica Kocijančić Belović, Slavica Akšam. DOPPLER MIDDLE CEREBRAL ARTERY PEAK SYSTOLIC VELOCITY MEASUREMENT AS DIAGNOSTIC TOOL FOR FETAL ANEMIA AFTER IN-UTERO TRANSFUSIONS IN RED BLOOD CELL ALLOIMMUNISATION. Vojnosanitetski pregled, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP180113045M>. OnLine-First March (00): 45-45*

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Značaj dopler ehosonografije u proceni stepena fetalne anemije u trudnoćama sa Rh aloimunizacijom**“ dr Mirjane Marjanović Cvjetičanin, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u primeni neinvazivne dijagnostičke procedure, sa ciljem redukcije fetalnog morbiditeta i mortaliteta.

Primenom Dopler sonografskog merenja maksimalnog protoka u sistoli u fetalnoj arteriji cerebri mediji može da se dijagnostikuje fetalna anemija, kao i da se proceni stepen težine ovog oboljenja i vreme primene fetalne terapije. Pokazano je da ova procedura može da zameni do skoro korišćenu invazivnu proceduru, amniocentezu, čime se otklanja rizik od nepovoljnog ishoda trudnoće, koji svaka invazivna procedura ima.

Posebno treba naglasiti da je pokazano da dopler sonografsko merenje maksimalnog protoka u sistoli fetalne arterije cerebri medije nije pouzdan dijagnostički test kod fetusa koji su bili pod terapijom intrauterusne intravaskularne transfuzije. Savetuje se da se ne bi trebalo oslanjati na dopler sonografiju u proceni određivanja vremena primene naredne transfuzije kod fetusa koji su prethodno imali dve ili više transfuzija.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Mirjane Marjanović Cvjetičanin i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 18.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Nebojša Radunović

---

Prof. dr Darko Plećaš

---

Prof. dr Zorica Grujić

---

Mentor:

Prof. dr Snežana Plešinac

---