

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 20.5.2021. godine, broj 9700/14-III, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Ispitivanje prediktivne vrednosti biohemijskih i ultrasonografskih parametara za nastanak preeklampsije“

kandidata dr Petra Cabunca, zaposlenog u Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“ u Beogradu. Mentor je prof. dr Željko Miković, a **komentor** doc. dr Nataša Karadžov-Orlić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Amira Egić, Medicinski fakultet Univerziteta u Belgrade
2. Prof. dr Aleksandar Jurišić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Zorica Grujić, Medicinski fakultet Univerziteta 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 dr Petra Cabunca napisana je na ukupno 101 stranu i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela i 10 grafikona. 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 preeklampsija, kakvi se simptomi i laboratorijske analize mogu očekivati kod pacijentkinja sa preeklampsijom. Navedena je detaljna klasifikacija preeklampsije prema vremenu porođaja i težini bolesti. Na adekvatan način detaljno je

objašnjena patogeneza preeklampsije i u potpunosti su opisane mogućnosti dijagnostikovanja preeklampsije.

Ciljevi rada precizno su definisani i sastoje se od identifikovanja i analize prediktivnih vrednosti biohemijskih i ultrasonografskih parametara u proceni rizika za nastanak preeklampsije.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji koja je sprovedena u Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“ u Beogradu, dok je deo laboratorijskih analiza obrađivan u Zavodu za medicinsku biohemiju Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Detaljno je opisan način selektovanja pacijentkinja, kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Pacijentkinje su kontrolisane po jednom u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru, kada su radjene laboratorijske analize, klinički pregledi, ultrazvučna i doplerska merenja. Ova studija odobrena je od strane Etičkog komiteta Ginekološko-akušerske klinike „Narodni front“ i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Sve pacijentkinje dobile su usmeno i pismeno obaveštenje o ispitivanju i dale su pisani pristanak pre uključivanja u studiju.

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 373 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Ispitivanje prediktivne vrednosti biohemijskih i ultrasonografskih parametara za nastanak preeklampsije”, autora Petra Cabunca, utvrđeno je da podudaranje teksta iznosi 6%. U inicijalnoj proceni podudarnosti zbog formatiranja teksta, prilikom koje je header formatiran posebno za svaku stranu, bibliografija je ušla u proveru

podudarnosti i neadekvatno je prepoznata. Nakon isključivanja bibliografije iz provere, dobijen je stepen podudarnosti od 6%. U okviru poglavlja Materijal i metode, postoji poklapanje određenog stepena u 3 pasusa, što je posledica načina metodološkog procesa i ne može se objasniti na drugačiji način. Preostali stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, uobičajenih fraza, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Od 138 trudnica sa faktorima rizika za preeklampsiju, detektovanim u prvom trimestru (11.0-13.6 nedelje trudnoće), preeklampsiju je razvilo 30 ispitanica (incidenca preeklampsije za našu populaciju iznosi 2.2%). U statističkoj obradi podataka korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) uz mere varijabiliteta (interval varijacije, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost), Kolomogorov Smirnov test, Student-ov t test, test sume rangova, Hi-kvadrat test, Fišer-ov test, univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza, uz izračunavanje relativnog rizika i 95% intervala poverenja. Studijom je utvrđeno da su trudnice sa preeklampsijom bile značajno starije i sa značajno većim BMI (BMI - indeks telesne mase) u odnosu na trudnice kod kojih se nije razvila preeklampsija. Preeklampsija se češće **javljala** kod trudnica sa hroničnom hipertenzijom, kao i pozitivnom anamnezom gestacijske hipertenzije i preeklampsije u prethodnim trudnoćama. Pokazano je da su sistolni, dijastolni i srednji arterijski pritisak bili značajno viši tokom sva tri trimestra kod pacijentkinja kod kojih se razvila preeklampsija. Doktorska teza nije pokazala statistički značajnu razliku hemodinamskih parametara uterinih krvnih sudova (prosečnim vrednostima pulzatilnih indeksa leve i desne uterine arterije i srednjeg pulzatilnog indeksa UtA-PI l. dex, UtA-PI l. dex i Mean UtA-PI) trudnica sa preeklampsijom i normotenzivnom trudnoćom. Ovim ispitivanjem pokazano je da novi biohemijski parametar PIGF (PIGF – placentni faktor rasta) ima značano niže vrednosti kod trudnica sa preeklampsijom u drugom i trećem trimestru, dok je biohemijski parametar sFlt-1 (sFlt-1 - solubilna fms-slična tirozin kinaza 1) značajno viših vrednosti kod trudnica sa preeklampsijom u trećem trimestru u odnosu na trudnice sa normotenzivnom trudnoćom.

Takođe, trudnice sa preeklampsijom imale su značajno više vrednosti odnosa sFlt-1/PlGF od trudnica sa normotenzivnom trudnoćom. Ispitivanjem parametara oksidativnog stresa pokazano je da su vrednosti TAS (TAS - ukupni antioksidativni status) i SH grupa (SH grupe - tiol grupe) bile značajno više u trećem trimestru kod pacijentkinja sa preeklampsijom. Ovim ispitivanjem poređeni su parametri kompletne krvne slike (hematološke analize) i biohemijske analize krvi u sva tri trimestra između pacijentkinja sa i pacijentkinja bez preeklampsije. Ispitivanjem parametara lipidnog statusa nađeno je da su kod pacijentkinja sa preeklampsijom vrednosti triglicerida i AIP (AIP - aterogeni indeks plazme) u sva tri trimestra bile više, vrednosti subfrakcije LDL IIIb (LDL - lipoproteini male gustine) niže u prvom, HDL (HDL - lipoproteini velike gustine) niže u drugom i LDL niže u trećem trimestru. Poređenjem karakteristika novorođenčadi na rođenju, utvrđeno je da su kod trudnica sa preeklampsijom novorođenčad bila značajno manje telesne težine. Studijom su ispitivane i prikazane mere dijagnostičke tačnosti FMF algoritma (FMF - Fetal Medicine Foundation), kao i logistički regresioni modeli za predikciju preeklampsije u prvom, drugom, ranom trećem i kasnom trećem trimestru.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovoj doktorskoj disertaciji analiziran je značaj biohemijskih i ultrasonografskih parametara u proceni rizika za nastanak preeklampsije i mogućnost upotrebe u kliničkoj praksi. Analizom rezultata ove studije, utvrđeno je da incidenca preeklampsije raste sa povećanjem BMI, posebno kada je $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Boutin i sar. 2018, North i sar. 2011, Spradley i sar. 2017). U predikciji preeklampsije značajno je merenje arterijskog krvnog pritiska (sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska) tokom cele trudnoće. Srednji arterijski pritisak smatra se boljim prediktorom u odnosu samo na sistolni i dijastolni pritisak. Rezultati ove studije ukazuju na povezanost preeklampsije sa povišenim vrednostima sistolnog, dijastolnog i srednjeg arterijskog pritiska tokom cele trudnoće, što je u korelaciji sa rezultatima drugih studija (Wright i sar. 2015, Rolnik i sar. 2017, Tan i sar. 2018, Mayrink i sar. 2019). Hronična hipertenzija, gestacijska hipertenzija u prethodnoj trudnoći i preeklampsija u prethodnoj trudnoći, prema najvećem broju autora predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj preeklampsije u narednoj trudnoći (Weissgerber i sar. 2016, Ankumah i sar. 2017, Soomro i sar. 2019, Nzelu i sar. 2018), što je pokazano i ovom studijom. Procena doplerskih indeksa uterinih arterija smatra se važnim ultrazvučnim markerom u predikciji preeklampsije, posebno kada je srednja vrednost pulzatilnog indeksa preko 90. percentila za gestacijsku starost (Velauthar i sar. 2014, Gómez i sar. 2008, Kongwattanakul i sar. 2019,

O’Gorman i sar. 2016). Više autora pronašlo je povišene vrednosti pulzatilnog indeksa uterinih arterija u prvom trimestru i ovi autori smatraju da je to dobar prediktor rane preeklampsije, a manje značajan prediktor kasne preeklampsije (O’Gorman i sar. 2016, Pedroso i sar. 2018). Ovom studijom nije pronađena povezanost srednjeg pulzatilnog indeksa uterinih arterija i preeklampsije, što autor disertacije objašnjava time što su sve trudnice obuhvaćene ovom studijom visokorizične, kao i time što je u studiji bio mali broj ranih, a daleko veći broj kasnih preeklampsija, za koje se smatra da nisu povezane sa povišenim vrednostima srednjeg pulzatilnog indeksa uterinih arterija u prvom trimestru. Povišene vrednosti triglicerida primećene su tokom cele trudnoće kod pacijentkinja sa preeklampsijom, što se uklapa u teoriju o mogućoj genetskoj predispoziciji za dislipidemiju. Rezultati ove studije u skladu su sa rezultatima najvećeg broja autora koji su pronašli povezanost između visokih vrednosti triglicerida i preeklampsije (Spracklen i sar. 2014, Spracklen i sar. 2015, Cho i sar. 2019, Veerbeek i sar. 2015). Brojni autori smatraju da je oksidativni stres važan za nastanak preeklampsije. Oksidativni stres nastaje zbog neravnoteže između oksidativnih supstanci i antioksidanata koji učestvuju u odbrambenim mehanizmima. Rezultati ove studije ukazuju na povezanost oksidativnog stresa i preeklampsije i u skladu su sa rezultatima drugih autora (Clerici i sar. 2012, Bharadwaj i sar. 2018, Toescu i sar. 2002, Taravati i sar. 2018). Mnogi radovi ukazuju na prognostički značaj angiogenog faktora PlGF, antiangiogenog faktora sFlt-1 i odnosa sFlt-1/PlGF u predikciji preeklampsije. Primećeno je da je u prvom trimestru, kod trudnica kod kojih će se razviti preeklampsija, PlGF snižen (Kleinrouweler i sar. 2012). Napredovanjem trudnoće dolazi do snižavanja vrednosti PlGF i povećanja vrednosti sFlt-1 kod ovih trudnica (Maynard i sar. 2003). Odnos sFlt-1/PlGF smatra se najboljim prediktorom preeklampsije u odmakloj trudnoći (Norwitz i sar. 2019, Agrawal i sar. 2018). Rezultati ove studije ukazuju da bi PlGF mogao da se koristi kao prediktor u drugom, sFlt-1 u trećem, a odnos sFlt-1/PlGF u drugom i u trećem trimestru. U ovoj studiji, vršeno je ispitivanje i procena mera dijagnostičke tačnosti FMF algoritma, koji je prihvaćen od strane FIGO (FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics), kao i preporuka razvijenih od strane NICE (NICE - National Institute for Health and Care Excellence) i ACOG (ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists) (Poon i sar. 2019, ACOG. Committee opinion no. 638. 2015, Poon i sar. 2018, Wright i sar. 2015, O’Gorman i sar. 2016). Rezultati ove studije poredivi su sa rezultatima ispitivanja NICE, ACOG i FMF. Dijagnostička tačnost FMF skora, kada se uključe svi parametri iznosila je 76.6% u prvom, 74.1% u drugom, 77.5% u ranom trećem i 70.8% u kasnom trećem trimestru. Senzitivnost iznosila je 76.7% u prvom, 35.7% u drugom, 37.0% u ranom trećem i 71.4% u

kasnom trećem trimestru, stopa lažno pozitivnih 23.4% u prvom, 5.7% u drugom, 1.9% u ranom trećem i 29.4% u kasnom trećem trimestru, a stopa pozitivnih na testu 40.4% u prvom, 16.0% u drugom, 13.7% u ranom trećem i 41.7% u kasnom trećem trimestru. Ovi rezultati ukazuju da prediktivni model, predložen od strane FMF, može da se koristi u predikciji preeklampsije, ali da ima značajnu stopu lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Petar Cabunac, Nataša Karadžov Orlić, Daniela Ardalić, Gorica Banjac, Jasmina Ivanišević, Jelena Janać, Jelena Vekić, Aleksandra Zeljković, Marija Mihajlović, Nina Rajović, Nataša Milić & Željko Miković (2021) **Unraveling the role of oxidative stress and lipid status parameters in the onset of preeclampsia**, Hypertension in Pregnancy, 40:2, 162-170, DOI: 10.1080/10641955.2021.1921790

Petar Cabunac, Nataša Karadžov Orlić, Daniela Ardalić, Barbara Damnjanović Pažin, Srđan Stanimirović, Gorica Banjac, Aleksandra Stefanović, Vesna Spasojević- Kalimanovska, Amira Egić, Nina Rajović, Nataša Milić & Željko Miković (2021) **Use of FMF algorithm for prediction of preeclampsia in high risk pregnancies: a single center longitudinal study**, Hypertension in Pregnancy, DOI: 10.1080/10641955.2021.1921791

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Ispitivanje prediktivne vrednosti biohemijskih i ultrasonografskih parametara za nastanak preeklampsije“ dr Petra Cabunca, kao prva studija koja u našoj populaciji longitudinalno prati trudnice sa faktorima rizika za preeklampsiju predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja demografskih i anamnestičkih podataka, faktora rizika za preeklampsiju, kliničkih pregleda, laboratorijskih analiza (hematoloških i biohemijskih parametara), parametara lipidnog statusa i oksidativnog stresa, kao i ultrazvučnih i doplerskih merenja u proceni rizika za nastanak preeklampsije i mogućnost njihove upotrebe u kliničkoj praksi. Ispitivanjem se došlo do zaključaka da će biohemijski parametri PlGF, sFlt-1 i sFlt-1/PlGF zauzeti značajno mesto u skriningu na preeklampsiju i na taj način izdvojiti grupu trudnica visokog rizika koje će zahtevati pojačani klinički nadzor. Osim toga, racionalnom upotrebom odnosa sFlt-1/PlGF pravovremeno se mogu otkriti

trudnice kod kojih postoji rizik za razvoj preeklampsije, ali i onih koje nisu pod rizikom, čime bi se smanjio broj nepotrebnih hospitalizacija. Ova studija ukazuje na potrebu daljih ispitivanja radi otkrivanja dodatnih markera koji bi povećali stopu detekcije preeklampsije. Takođe, studija ukazuje na značaj selektovanja visokorizičnih trudnica u ranoj trudnoći, adekvatnog praćenja, primene preventivnih mera i pravovremeno započinjanje terapije, a sve u cilju smanjenja broja maternalnih i perinatalnih komplikacija.

Ova doktorska disertacija urađena je prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada bila je 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 Petra Cabunca i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 09.06.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Amira Egić

Prof. dr Aleksandar Jurišić

Prof. dr Zorica Grujić

Mentor:

Prof. dr Željko Miković

Komentor:

Doc. dr Nataša Karadžov-Orlić
