

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 25. 12. 2014. godine, broj 4600/12, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Prediktivna vrednost metaboli kog sindroma u proceni toka i ishoda trudno e “

kandidata Mr dr Marije Trišovi , zaposlene u Bolnici za ginekologiju i akušerstvo, KBC “Zvezdara” u Beogradu. Mentor je Prof. dr Miroslava Pervulov.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Darko Ple aš, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Katarina Lali , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Sreten Bila, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr dr Marije Trišovi napisana je na 123 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod u istraživanje, ciljevi istraživanja, metodologija istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaklju ak i literatura. U disertaciji se nalazi jedna slika, 16 tabela i 14 grafikona. Doktorska disertacija sadrži podatke o komisiji, sažetak na srpskom i engleskom

jeziku, apendiks sa prilogom o posebno formiranom, strukturalnom upitniku za trudnice i prilogom o pismenom formularu pristanka pacijentkinja za u estvovanje u studiji, spisak skra enica koriš enih u tekstu i biografiju autora.

U **uvodu** su predstavljene sve, savremene definicije metaboli kog sindroma (MS) i opisan je njegov medicinski zna aj naro ito u trudno i i perinatologiji. Navedeni su istorijat i u estalost MS, u svetu i kod nas, sa posebnim osvrtom na u estalost MS u trudno i - ranoj i kasnoj. Posebno je analizirana patogeneza MS a u okviru koje je detaljno definisan pojam insulnske rezistencije i centralne (abdominalne, visceralne) gojaznosti. Opisana je metaboli ka specifi nost dijabetes melitusa kao podrška gojaznosti te metaboli ka specifi nost trudno e kao podrška gestacionom dijabetesu. Prikazana je klini ka slika MS i dat je predlog terapijskih mera MS koje uklju uju higijensko - dijetetski režim, pove anje fizi ke aktivnosti i medikamentozni pristup u le enju pacijenata sa MS, a sa posebnim osvrtom na populaciju trudnica. Dat je dosadašnji pregled literature u vezi ispitivanja MS u trudno i i poro aju a detaljno je opisana prevencija MS sa akcentom na zna aj pravilne ishrane tokom trudno e, dojenja i babinja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u utvr ivanju u estalosti MS u ispitivanom uzorku trudnica; ispitivanju povezanosti osnovnih socio – demografskih karakteristika trudnica i MS; prisustva specifi nih navika trudnica i MS; ispitivanju pojedinih komponenti MS u trudno i; ispitivanju prognosti kog zna aja MS u proceni toka i ishoda trudno e.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje izvršeno u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Klini kog centra Srbije, na odeljenju patologije trudno e. itavoj studijskoj populaciji (trudnice od navršene 24. nedelje gestacije do termina poro aja) su ra ena sva merenja i laboratorijske analize u cilju procene MS, a obuhvatala su odre ivanje nivoa triglicerida, HDL holesterola, vrednosti glikemije u krvi, kao i visinu krvnog pritiska. Tako e svim trudnicama uklju enim u istraživanje je ra en i OGTT test (test oralnog optere enja glukozom), dnevni profil glukoze, odre ivanje vrednosti glikoziliraju eg hemoglobina (HbA1C), CRP - a, kao i evidencija porasta telesne težine tokom trudno e. Dijagnoza MS je postavljena prema kriterijumima Nacionalnog programa za edukaciju o holesterolu (engl. *National Cholesterol Education Program*). Tako e, u studiji je koriš en struktuisani upitnik koji obuhvata pitanja vezana za socio - demografske karakteristike trudnica (uzrast, mesto boravka, stepen stru nosti, zanimanje, bra no stanje), navike trudnica (pušenje, alkohol, fizi ka aktivnost pre trudno e i tokom trudno e), ishranu ispitanica (broj

obroka, zastupljenost određenih grupa namirnica, razlika u ishrani pre i tokom trudnoće, da li su u bilo kom periodu života bile gojazne i u kom periodu trudnoće su se najviše ugojile), antropometrijske karakteristike ispitanica (telesna visina, telesna težina na početku trudnoće, telesna težina u momentu ispitivanja) i porodičnu anamnezu (gojaznost u porodici, kardiovaskularne bolesti i hipertenzija u porodici, dijabetes u porodici). Detaljno je analizirana raspoloživa, medicinska dokumentacija odakle su dobijeni i podaci akušerske anamneze.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani 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 150 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da je učestalost MS u ispitivanoj populaciji trudnica iznosila 31,1% od kojih je najveći broj bilo višerotki. Najveći broj trudnica imao je normalnu telesnu težinu na početku trudnoće. Istraživanje je pokazalo da je u grupi trudnica sa MS bilo čak 47,6% trudnica sa normalnom telesnom težinom na početku trudnoće. MS je bio najzastupljeniji u uzrasnoj grupi od 36 – 40 godina i shodno tome, prediktor MS u proceni toka i ishoda trudnoće bio je faktor uzrast. Istraživanje je pokazalo da su trudnice sa MS izložene većem broju komplikacija i tokom trudnoće i tokom porođaja.

Trudnice sa ovim sindromom uglavnom imaju intoleranciju glukoze, gestacioni dijabetes, hipertenziju i gojaznost. Intolerancija glukoze nosi rizik za nastanak MS čak tri meseca nakon porođaja. Gestacioni dijabetes komplikuje trudnoću tako što dovodi do preeklampsije, polihidramniona i operativnog završavanja porođaja a kad je fetus u pitanju povećava mogućnost nastanka makrozomije ploda sa traumom na rođenju, neonatalnu hipolikemiju i neonatalnu hiperbilirubinemiju. Hipertenzija u trudnoći može da dovede do abrupcije posteljice sa neizvesnim do letalnim ishodom po fetus, intrauterinog zastoja u rastu ploda, edema pluća, akutne renalne insuficijencije, hematoma jetre sa mogućom rupturom,

postpartalne hemoragije, intraabdominalnih hematoma, diseminovane intravaskularne kaogulopatije i multisistemskih poremećaja uključujući jetru, bubrege i pluća (adultni respiratorni distress sindrom). Gojazne i/ili trudnice sa prekomerenim porastom telesne težine su pod povećanim rizikom za pojavu kako maternalnog, tako i fetalnog morbiditeta.

Kada je maternalni morbiditet u pitanju, najčešća komplikacija gojaznosti je intolerancija glukoze i gestacioni dijabetes. PIH ili hipertenzivni sindrom u trudnoći se kod gojaznih trudnica javlja 2,2 do 21,4 puta češće nego kod normalno uhranjenih trudnica, s tim da rizik za nastanak eklampsije kod ovakvih pacijentkinja raste za 1,22 do 9,7 puta. Gojaznost u trudnoći je takođe udružena i sa povišenim rizikom za nastanak urinarnih infekcija kao i tromboembolijskih poremećaja. Prekomerena telesna težina u trudnoći udružena je i sa visokom stopom respiratornih komplikacija majke. Fetalni morbiditet kod gojaznih trudnica odnosi se na nizak Apgar skor, makrozomi neplodove (plodovi iznad 4000 g), rizik za diabetes mellitus tip 2 u kasnijem životu, kongenitalne anomalije i neonatalnu smrt. Fetalna makrozomija povećava rizik za „*shoulder dystotia*“ - u, povrede ploda i neonatalnu smrt. Carski rezovi smanjuju stopu porođajnih povreda ploda ali ne i stopu perinatalne smrtnosti. Dokazana je i povezanost između gojaznosti u trudnoći i povišenog rizika za defekte neuralne cevi ploda, te kriptorhizma i dentalne asimetrije.

Ovo istraživanje je i pokazalo da su trudnice sa MS imale 1,685 puta veću šansu da im se porođaj završi carskim rezom, da je MS bio statistički značajan prognostički faktor ranijih nedelja gestacije na porođaju te da je MS bio statistički značajan prognostički faktor niže vrednosti Apgar skora novorođenadi.

Laboratorijske analize koje su rađene u ovoj studiji, ne spadaju u grupu rutinskih, laboratorijskih analiza koje se rade svim trudnicama u našoj zemlji. Shodno tome, imaju i u vidu uestalost i komplikacije različitih neželjenih efekata u ovoj grupi trudnica, ovakvo saznanje ima izuzetnu praktičnu vrednost u smislu prepoznavanja «profila» trudnica koje su pod povišenim rizikom i kod kojih bi trebalo započeti ovakvu vrstu ispitivanja.

Navedeni podaci mogu biti od kliničkog značaja u smislu prepoznavanja trudnica sa MS obzirom da se blagovremenim aktivnostima (higijensko - dijetetski režim, zdravstvena edukacija, terapija - najčešće antihipertenzivna i antidijabetična) može značajno uticati na smanjenje uestalosti nepovoljnih ishoda trudnoća i porođaja.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Podatke o učestalosti MS u populaciji trudnica, u drugoj polovini trudnoće, veoma je teško pronaći, obzirom da je većina saopštenja bazirana na podacima o učestalosti MS na početku trudnoće. Generalno, studije koje su ispitivale MS u drugoj polovini trudnoće su još uvek retke i neobjavljene. Prevalencija MS sindroma u ovom istraživanju je iznosila 31,1%. Taj rezultat korespondira sa saopštenjima o incidenciji i prevalenciji ovog sindroma u populaciji žena u svetu (Ramos i sar., 2008).

Prevalencija gojaznosti u ovom radu iznosila je: 4,4% bilo je pothranjeno; 54,8% je imalo normalnu telesnu težinu; 21,5% je imalo prekomernu težinu; 10,4% gojaznost I stepena; 5,2% gojaznost II stepena a 3,7% gojaznost III stepena. Prosečna vrednost BMI (body mass index) bila je $25,36 \pm 6,00$. Sličan rezultat dobili su i drugi saradnici (Lukić i sar., 2013) koji su još pokazali i značajnost gojaznosti u okviru populacije trudnica na teritoriji grada Kragujevca. U ovom istraživanju je detektovano i povećano prisustvo trudnica sa prekomerenom telesnom težinom i gojaznih trudnica.

Od socio - demografskih karakteristika trudnica u ovom istraživanju, proučeni su: uzrast trudnica, stepen stručne spreme, zanimanje, bračno stanje, mesto stanovanja i paritet obzirom da su sve ispitanice bile trudnice. Korelaciona analiza istraživanja je pokazala da je jedino stariji uzrast trudnica bio statistički, visoko značajno povezan sa prisustvom MS u trudnoći i što su pokazala i druga saopštenja (Park i sar., 2003). Gestacioni sindromi nastaju onda kada organizam žene nije u stanju da se prilagodi povišenim zahtevima fetusa a pored genetske predispozicije i prisustva hroničnih bolesti, oni se često javljaju i kod starijih žena (Williams, 2003).

Ispitivanje prognozi koje značaja MS u proceni toka trudnoće pokazalo je da su trudnice sa MS imale 8,126 puta veću šansu da obole od gestacionog dijabetesa u odnosu na trudnice bez prisustva MS. Kontrolom na konfundirajući faktor uzrast, ova studija pokazala je da su trudnice sa MS imale 12 puta veću šansu za preeklampsiju u odnosu na trudnice bez prisustva MS. Ovi rezultati su u skladu sa velikim, svetskim studijama (Fernandeza i sar., 2006).

Svakako i najznačajnije od svih ispitivanih varijabli a u okviru ovog naučno – istraživačkog projekta je da su se trudnice obolele od MS značajno, većeporažavajuće abdominalnim putem – carskim rezom te da su novorođenčad ovih trudnica imala značajno

niže Apgar skorove (ocene u prvom i petom sekundu posle rođenja) na rođenju. Ovi rezultati se slažu sa većinom, drugih saopštenja (Seligman i sar., 2006; Boney i sar., 2005).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Marija Trisovic**, Olga Kontic, Ivana Babovic, Draga Plecas, Darija Kisic Tepavcevic. The Influence of Obesity on Abdominal Cesarean Section Delivery. (rad je prihvaćen za publikovanje dana 17.02.2014. u Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, članovi komisije smatraju da je doktorska disertacija “Prediktivna vrednost metaboličkog sindroma u proceni toka i ishoda trudnoće” kandidata Mr Dr Marije Trišović značajna i aktuelna i da u potpunosti daje originalan, naučni doprinos u istraživanjima vezanim za humani graviditet. U Srbiji nisu rađena ovakva istraživanja i ne postoji ni jedna reprezentativna studija koja se bavila istraživanjem metaboličkog sindroma u trudnoći, što sve zajedno objašnjava svrhu preko neophodnih istraživanja ovog poremećaja u našoj sredini. činjenica da trudnice sa metaboličkim sindromom imaju značajan rizik da kasnije u životu obole od kardiovaskularnih bolesti i dijabetes melitusa, objašnjava i produbljuje značaj rane detekcije i intervencije u cilju smanjenja ovih rizika, a rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u određivanju najpovoljnijeg trenutka za selektivan skrining tokom perioda graviditeta.

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 vešću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Mr dr Marije Trišović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.02.2015.

lanovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Darko Ple aš

Prof. dr Miroslava Pervulov

Prof. dr Katarina Lali

Prof. dr Sreten Bila
