

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Procena ishoda trudnoća komplikovanih urođenim trombofilijama”

kandidata mr dr Dragane Maglić, zaposlenog u GAK Narodni Front, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, kao lekar specijalista ginekologije i akušerstva. Mentor je Prof. dr Željko Miković, a komentor za izradu doktorske disertacije je VNS dr Jelena Bogdanović Pristov, Inst. za multidisciplinarna istraživanja.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr, Darko Plećaš profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Amira Egić profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. Dr Zorica Grujić, profesor Medicinskog fakulteta 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Dragane Maglić napisana je na 110 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 26 grafikona, 27 tabela i 7 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su pregledno izložena postojeća znanja o poremećaju koagulacije u trudnoći i komplikacijama koje iz tog poremećaja mogu nastati. Detaljno su objašnjeni mogući etiološki i patofiziološki faktori koji utiču na pojavu komplikacija u trudnoći kod pacijentkinja sa urođenom trombofilijom. U pojedinačnim podpoglavljima objašnjen je mehanizam nastanka i učestalost komplikacija trudnoće kod trudnica sa urođenom trombofilijom: preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda, abrupcije placente, intrauterusne smrti ploda, i ponovljenih spontanih pobačaja. Jasno su definisani dijagnostički kriterijumi i komplikacije koje proizilaze iz ovih stanja. Poseban osvrt dat je na ulogu oksidativnog stresa i terapijske mogućnosti primene antikoagulantne i antioksidativne terapije u cilju smanjenja učestalosti navedenih komplikacija i boljeg ishoda trudnoće.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju i komparaciji ishoda trudnoća (živorođenost, preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda, abrupcije placente, intrauterusne smrti ploda, i ponovljenih spontanih pobačaja) kod trudnica sa urođenom trombofilijom u trudnoćama u kojima nisu bile tretirane LMWH i trudnoćama u kojima i je niskomolekularni Heparin (LMWH) uveden odmah nakon dijagnostikovanja intrauterusne trudnoće. Ispitali smo da li postoji razlika u aktivnosti enzima antioksidativne zaštite u eritrocitima trudnica sa urođenom trombofilijom i zdravih trudnica.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje prospektivna studija praćenja jednoplodnih trudnoća sprovedena u vremenskom intervalu od 01.03.2013. godine do 31.12.2014. godine u ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Istraživanje je obuhvatilo trudnice, koje su u trenutku uključivanja u studiju, imale ultrasonografski potvrđenu intrauterusnu trudnoću a koje su ispunjavale prethodno definisane kriterijume za uključivanje u istraživanje. Detaljno je opisana metodologija prikupljanja podataka, kao i statističke metode obrade tih podataka. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa važećim etičkim principima.

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 187 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ovog istraživanja ukazuju potvrđuju pretpostavku da je jedan od uzroka komplikacija u trudnoći kod trudnica sa trombofilijom loša placentacija koja je uzrokovana mikrotrombima u najranijem periodu placentacije . Primena LMWH odmah nakon uvrđivanja trudnoće omogućava normalnu placentaciju što statistički značajno smanjuje pojavu komplikacija u trudnoći: pobačaj, prevremeni porođaj i IUGR-a. Broj živorođene dece značajno je veći u trudnoćama kod kojih je u terapiju uveden LMWH odmah po postavljanju dijagnoze trudnoće . Odsustvo značajnih komplikacija kod majke i plodva tokom ispitivanja navodi da je primena LMWH bezbedna za majku i plod.

Analizom indexa otpora (Ri) u uterinim arterijama, je uočeno da kod trudnica sa patološkom vrednošću ovog indexa tokm drugog i trećeg trimestra postojala je češća pojava PE i IUGR-a. Nismo uočili statistički značajnu vezu između drugih UZ parametara(količine plodove vode, doplerskih indexa u atreriji umbilikalis) i pojave komplikacija (PE, IUGR, abrupcije). Uvođene Cardiopirina u terapiju kod trudnica kod kojih je registrovan povišen Ri index i prisustvo notcha tokom drugog trimestra statistički značajno je poboljšalo protoka kroz uterine arterije u III trimestru.

U placentnom tkivu trudnica sa trombofilijom značajno je povećana aktivnost antioksidativnih enzima koje koriste vodonik peroksid i glutation perokisadazu kao supstrat. Nakon porođaja vrednost CuZnSOD značajno opada što izaziva porast koncentracije H_2O_2 u serumu majki obolelih odurođene trombofilije. EPR signal askorbil radikala je detektovan samo u plazmi obolelih od trombofilije posle porodjaja. Ovaj rezultat ukazuje na razvijanje oksidativnog stresa u cirkulaciji obolelih od trombofilije nakon porodjaja.

Kod trudnica sa urođenom trombofilijom postoji povećan rizik za razvoj komplikacija (preeklampsija, pobačaj, prevremeni porođaj ,intrauterusni zastoj u rastu ploda , abrupcija posteljice, spontani pobačaj) tokom trudnoće i pojave venskog tromboembolizma naročito nakon porođaja. S obzirom na dokazan povišen nivo enzima okisadtivnog stresa u plazmi majki obolelih od trombofilije primenom antioksidativnih suplementata uz terapiju LMWH možemo poboljšati ishod trudnoće .

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati su u skladu sa aktuelnim rezultatima većine autora koji su ispitali mogući uticaj trombofilije na nastanak i učestalost opstetričkih komplikacija, poboljšanje ishoda i smanjenje broja komplikacija kod pacijentkinja kojima je u terapiju uključen niskomolekularni heparin, uz osvrt na uticaj oksidativnog stresa na razvoj i nastanak opstetričkih komplikacija trudnica sa trombofilijom.

Kupferminic je još 1999 godine objavio da pacijentkinje sa urođenom ili stečenom trombofilijom imaju povećan rizik za nastanak opstetričkih komplikacija. Coulam je u svom radu 2008 našao da je kod pacijentkinja sa DVT i ponovljenim gubitcima trudnoće visoka učestalost mutacije PAI-1 4G/4G.

Couriu je 2014 u svojoj studiji prikazao da je rizik za nastanak DVT 2,3 puta veći kod pacijentkinja sa mutacijom F V Leiden u odnosu na pacijentkinje koje nemaju trombofiliju. Autori navode da je homozigotna mutacija PAI-1 inhibitor gena (4G/4G) relativno česta u opštoj populaciji, ali sa niskim rizikom za razvoj VTE u trudnoći (Lockwood 2001) . Schenk je u svom radu 2008 takođe našao značajnu udruženost mutacije PAI-1 4G/4G alela i VTE tokom trudnoće.

Prema literaturnim podacima pacijentkinje sa urođenom trombofilijom imaju veću učestalost ponovljenih spontanih pobačaja (Habibović 2011, Ivanov 2009). Mutacija inhibitora plazminogena-1 PAI 4G/4G (85,5%) i 4G/5G (22,4%) je uzrok spontanih pobačaja kod trudnica sa urođenom trombofilijom (Flores-Alatraste 2014). Druge studije navode značaju učestalost rekurentnih pobačaja i mutacije F V Leiden. (Rodger 2014) . Nasuprot rezultatima naše studije neki autori, Greer je naveo da je među 396 ispitanih trudnica sa najmanje jednim gubitkom trudnoće mutacija FV Leiden bila prisutna kod 29 trudnica (73%), mutacija FII kod 6 (1,5%) i samo kod 1 pacijentkinje (0,3%) sa obe mutacije.

U literaturi podatci o učestalosti preeklampsije kod trudnica sa urođenom trombofilijom su oprečni. Devere R u svom radu 2013 godine nije uočio vezu između PE i mutacije FV Leiden kao i drugih oblika urođene trombofilije. Slične rezultate navode i drugi autori u svojim studijama (Vajira H 2012, 2002). Naprotiv Lin i saradnici (2005) su takođe uočili veliku učestalost trudnica sa F V Leiden mutacijom i pojavom PE. Kao i našoj studiji Wiwanitkit (2008) je takođe našao da je mutacija gena za PAI-1 udružena sa pojavom PE. Mello je u velikoj kontrolisanoj studiji (2005) našao veliku učestalost PE kod trudnica sa urođenom trombofilijom.

Prema literaturnim podacima česta opstetrička komplikacija kod pacijentkinja sa urođenom trombofilijom je IUGR. (Fatemeh 2013, Jamal 2010).

O učestalosti IUGR-a u različitim vrstama urođene trombofilije podatci u literaturi prikazuju različite rezultate. Glueck (2001) je našao veću učestalost trudnicama sa IUGR-om koje su imale mutaciju za PAI -1 gen. Naprotiv Said (2012) navodi da nije bilo veze između mutacije PAI -1 i IUGR-a. Verspyc (2004) je u svojoj studiji našao da je veći broj pacijentkinja sa IUGR-om imao mutaciju FV Leiden (OR=2.58; 95% CI: 0.83-8.04) i mutaciju F II (OR=2.03; 95% CI 0.51-8.01).

Opisane komplikacije mogu dovesti do intrauterusne smrti ploda. U Evropskoj prospektivnoj kohort studiji za trombofiliju (2012) prikazano je da je rizik za intrauterusnu smrt značajno veći kod trudnica sa trombofilijom (168/571 vs. 93/395; OR 1.35; 95% CI 1.01, 1.82). Slične rezultate su objavili i drugi autori. (Vossen 2004, Rodger 2014).

Autori navode da su u populaciji najzastupljenije trombofilije: mutacija F V Leiden heterozigot, mutacija FII G20210A i mutacija PAI. (Kim 2014, Glueck 2001, Said JM 2012).

Veći broj autora navodi da je nekontrolisana produkcija radikalskih vrsta u okviru oksidativnog stresa povezana sa razvojem hipertenzije i preeklampsije. (Crimi 2007, Halliwell B 1999).

Autori navode da je hidrogen peroksid, glavna reaktivna kiseonična vrsta koja se generiše kod majki obolelih od trombofilije, kao membranski permeabilna molekulska vrsta može izazvati različite odgovore. Iz cirkulacije, može doći do glatke muskulature i do tkiva placente, gde može izazvati oštećenja proteina i mitohondrija, što dalje može uzrokovati disfunkcije placentalnih ćelija. (Halliwell B 1999, Murphy MP 2009).

Nakon porođaja, kada se placenta odbacuje, gubi se i njena zaštitna funkcija i filtriranje majčine krvi, a proizvodnja vodonik peroksida u miometriju, endotelijumu i u krvi se nastavlja. U takvim uslovima, mogu se razviti tromboze sa smrtnim ishodom, koje se javljaju odmah nakon porođaja. (Hung TH 2001, Gao YJ 2003).

Autori navode da se nakon porođaja, redoks milje se drastično menja u krvi obolelih od trombofilije. Nivo askorbil radikala je povišen, a nivo SH grupa je smanjen. (Crimi E 2007, Aeguelles S 2006).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Jelena Bogdanović Pristov, **Dragana Maglić**, Vesna Mandić, Željko Miković, Miloš Opačić, Mihajlo Spasić, Ivan Spasojević “Ante- and postpartum redox status of blood in women with inherited thrombophilia treated with heparin “ (rad je objavljen Thrombosis Research 130 (2012) 826–829)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “Procena ishoda trudnoća komplikovanih urođenim trombofilijama” Dr Dragane Maglić predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mogućnosti predviđanja pojave klinički važnih stanja u perinatologiji, kao što su preeklampsija, intrauterusni zastoj u rastu ploda i abrupcija placente, kod pacijentkinja sa urođenom trombofilijom. Mogućnost primene rezultata ovog istraživanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi daje poseban značaj ovom naučnom radu, a rezultati predstavljene doktorske disertacije mogu biti od upotrebne vrednosti u razvoju ne samo novih terapijskih pristupa, već i u postavljanju značajnih preventivnih modela.

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, a imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Dragane Maglić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

