

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

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

„Uloga biohemijskih testova i vizuelizacionih metoda u praćenju toka i ishoda trudnoća sa urođenim anomalijama fetusa“

kandidata Mr dr Ivana Pavlovića, zaposlenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Darko Plećaš.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nebojša Radunović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Snežana Plešinc, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandra Dimitrijević, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

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 Ivana Pavlovića napisana je na ukupno 201 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod, rezultati rada, diskusija rezultata rada, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 39 tabela, 11 grafikona i 3 sheme. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta su urođene anomalije ili malformacije u razvoju, koji tipovi anomalija postoje i koje dijagnostičke metode danas stoje na raspolaganju zahvaljujući tehnološkom napretku. Prikazana je detaljna klasifikacija anomalija plodova prema anatomskoj lokalizaciji i etiopatogenezi. Precizno su navedeni i objašnjeni poznati uzročnici i faktori koji mogu da dovedu do nastanka anomalija u razvoju. Na adekvatan način su opisane vrste i učestalosti pojedinih grupa fetalnih malformacija, raspoložive dijagnostičke metode,

dijagrami i protokoli odlučivanja na osnovu provedenih dijagnostičkih postupaka. Dijagnostičke metode su opisane jasno i dovoljno detaljno u skladu sa zahtevima teme koja se obrađuje. Takođe su prikazane sve opcije u daljem tretmanu trudnoće sa kongenitalnom malformacijom fetusa, uz detaljan osvrt na zakonsku regulativu o načinima prekida odmaklih trudnoća.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od prikaza strukture fetalnih anomalija, kao i odnosa broja dijagnostikovanih i nedijagnostikovanih malformacija fetusa i neonatusa. Takođe studija prikazuje korelaciju nalaza biohemijskog skrininga fetalnih anomalija sa rezultatima invazivne genetske dijagnostike fetusa. Porede se rezultati ultrasonografskih nalaza i histoloških nalaza plodova sa anomalijama, kod kojih je trudnoća završena intrauterusnom smrću ploda ili medicinskim prekidom trudnoće. Takođe je cilj ove studije ispitivanje prediktora značajnih za dijagnostiku anomalija ploda.

U poglavlju **materijal i metod** je navedeno da se radi o kohortnoj studiji svih trudnica koje su upućene na Klinikum za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu zbog prenatalno postavljene sumnje na postojanje kongenitalnih anomalija fetusa. Pacijentkinje su uključene u studiju prospektivno u desetogodišnjem period od 01.01.2008. do 31.12.2017. godine. Studija je obuhvatila 773 trudnice koje su imale između 18 i 46 godina života sa kongenitalnim malformacijama ploda koje su dijagnostikovane i tretirane u Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCS u Beogradu. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije, i sve sprovedene dijagnostičke i terapijske procedure, način prikupljanja i statistička obrada dobijenih podataka. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu kao i od strane direktora i kolegijuma Klinike za ginekologiju i akušerstvo KCS u Beogradu. Sve pacijentkinje su bile kompletno obavestene o svim dijagnostičkim i terapijskim procedurama i dale su pismeni pristanak za učešće u studiji.

U poglavlju **rezultati rada** 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 178 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Studija je obuhvatila 773 trudnice koje su imale od 18 do 46 godina. U sprovedenoj studiji dijabetes, Rh inkompatibilija, Rh aloimunizacija kao ni infekcije u trudnoći nisu bili značajno povezani sa ishodom trudnoće sa fetusom koji ima kongenitalne anomalije. Nalazi Double i Triple testa su međusobno pozitivno korelirali, i bili su značajno povezani sa ultrazvučnim nalazom, genetskim poremećajem i njegovom vrstom kao i sa tipom anomalija. Analizom nalaza prenatalnog skrininga za genetske anomalije Double test je bio uredan, tj. niskog rizika u 76,3%, a Triple test u 58,3% od urađenih slučajeva (sve trudnoće koje nisu prekinute u prvom trimestru). Triple test se pokazao pouzdaniji za detekciju kongenitalnih malformacija fetusa, ali ne i samo za detekciju aneuploidija. Genetska osnova za registrovane anomalije je invazivnom prenatalnom dijagnostikom potvrđena kod 25,2% pacijentkinja. Najčešća vrsta genetskog poremećaja je bio Daunov sindrom, dok je opisano 15 slučajeva Edvardsovog sindroma, Turnerov i Patau sindrom kod osmoro fetusa, Klinefelterov sindrom kod 7. Bilo je takođe 7 slučajeva atrezije ezofagusa, i 6 fetusa sa dijagnostikovanom dijafragmalnom hernijom. Ove trudnoće su završene intrautrusnom smrću ploda ili terminacijom graviditeta. U ovoj studiji malformacije kardiovaskularnog sistema, najčešće srčane mane, dijagnostikovane su kod 11,0% fetusa. Pored toga, u velikom broju slučajeva hromozomopatija, naročito Daunovog sindroma je identifikovana jedna ili više srčanih mana. U sprovedenom istraživanju genetske anomalije su glavni uzrok spontanih pobačaja kao i osnovna indikacija za medicinski prekid trudnoće. Na ultrasonografskom pregledu fetusa u drugom trimestru vizualizovano je osam vrsta anomalija različitih organskih sistema, najčešće su bile anomalije CNS-a, za njima slede malformacije kardiovaskularnog sistema, dok u 19,1% slučajeva nisu registrovane anomalije. Sličan odnos učestalosti anomalija određenih organskih sistema je potvrđen na pregledu magnetnom rezonancom. Genetskom analizom je potvrđeno da je uzrok malformacija u 25,2% slučajeva bio određeni genetski poremećaj, najčešće aneuploidije. U ovoj studiji je bila urađena genetska dijagnostika na vreme u ranoj trudnoći. Sve trudnoće u kojima su deca imala hromozomske aberacije su završene pre termina. Bilo je nekoliko slučajeva prevremeno rođene žive dece sa Daunovim sindromom, ali nijedno dete sa retkim genetskim poremećajima nije živorođeno. Ultrazvučni nalazi su se u značajnom procentu slagali sa nalazima magnetne rezonance i nalaza nakon porođaja/pobačaja. Nalazi magnetne rezonance su bili znatno tačniji u odnosu na ultrazvuk u slaganju sa opisom anomalija nakon pobačaja/porođaja. Ultrazvuk i magnetna rezonanca su u sprovedenoj studiji potvrđeni kao veoma pouzdani metodi za dijagnostiku kongenitalnih malformacija fetusa. Prekid trudnoće iz

medicinskih indikacija je urađen kod 71,8% pacijentkinja, dok je 10,3% trudnoća završeno u terminu. Nakon porođaja/pobačaja pregledom pedijatra ili na autopsiji najčešće su bile anomalije centralnog nervnog sistema (25,2%), zatim srčane mane (8,8%), dok je ukupno gledano većina fetusa imala više kombinovanih anomalija (31,6%). Hromozomska lezija bez anatomskog poremećaja se javila kod 5,2% pacijenata, iako je hromozomopatija bila uzrok 25,2% poremećaja fetusa. U praćenom uzorku 12,9% (100 od 773) dece je imalo korektibilne malformacije i prema tome uspešno je živorođeno. Anomalijama su bili zahvaćeni svi sistemi organa ispitivanih živorođenih fetusa, a u terminu su najčešće rođena deca sa malformacijama gastrointestinalnog trakta (26 od 50-oro dece), deca sa umerenom ventrikulomegalijom, kao i deca sa korektibilnim srčanim manama. Bilo je četiri slučaja srčanih mana koje su uspešno operisane nakon porođaja, a pored toga je bilo 16 slučajeva operabilnih multiplih anomalija (većinom kombinovanih kardiovaskularnih anomalija). Dobijeni modeli ukazuju da je starije životno doba majke najznačajniji prediktor multiplih anomalija kao i genetskih poremećaja. Najpouzdaniji prediktor tipa anomalija fetusa je nalaz magnetne rezonance, dok je prediktor malformacija centralnog nervnog sistema gestacioni dijabetes.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rad je pokazao da su nalazi Double i Triple testa pouzdani metodi skrininga fetalnih malformacija, naročito hromozomopatija, odnosno aneuploidija u prvom i drugom trimestru trudnoće. Rezultati su u skladu sa najnovijim istraživanjima na ovu temu (Kurtovic-Kozaric i sar. 2016, Alldred i sar. 2017). Takođe je ova studija ukazala na uzorku od 773 pacijentkinje da je pouzdanost Triple testa nešto veća u dijagnostici fetalnih anomalija, ali ne i samo aneuploidija u odnosu na Double test. Radovi navode da je pouzdanost ovih testova slična, ali uz napomenu da sprovedene studije nisu obuhvatile dovoljno slučajeva (Alldred i sar. 2015). Na ovaj rezultat ima uticaj i činjenica da je Triple test senzitivniji i za defekte neuralne cevi, a ne samo za aneuploidije, sa čim se slažu i podaci iz literature (Seidahmed i sar. 2014). Pokazali smo da je genetska analiza uzroka fetalnih anomalija otkrila hromozomsku leziju u 25% slučajeva. U literature se navodi da se zna uzrok anomalija u oko četvrtine slučajeva (Toufaili i sar. 2018). Istraživanje je pokazalo da su ultrazvuk i magnetna rezonanca pouzdane metode za dijagnostiku fetalnih malformacija, kao i da su nalazi magnetne rezonance precizniji i detaljniji, naročito u dijagnostici anomalija CNS-a, odnosno da se u još većoj meri od ultrazvuka poklapaju sa postporođajnim nalazima. Sa ovim se slažu istraživanja drugih

autora (Kul i sar. 2012), te da se preporučuje u dijagnostici sumnje na anomaliju centralnog nervnog sistema obavezna dijagnostika i magnetnom rezonancom (Griffiths i sar. 2017, Nielsen i sar. 2017). U radu je bila najveća incidenca anomalija CNS-a (25,5%), kao i hromozomopatija (25,2%), a zatim kardiovaskularnih anomalija- srčanih mana (8,8%), pa defekata prednjeg trbušnog zida. Često su dijagnostikovane i ventrikulomegalije, deformiteti stopala, atrezije ezofagusa, dijafragmalne hernije, atrezije anusa, najčešće u okviru hromozomskih i drugih sindroma. Kombinovanih anomalija je bilo u 31,6% slučajeva. U literaturi se navodi da je učestalost hromozomopatija najčešća, a zatim srčanih mana (Dolk i sar. 2010), te da su kombinovane anomalije često udružene sa Daunovim sindromom (Stoll i sar. 2015), a česte su i anomalije CNS-a (Wildes i sar. 2007). Incidenca kardiovaskularnih anomalija je znatno češća u doktorskoj disertaciji ako se računaju i svi nalazi srčanih mana na autopsijama koje su bile u sklopu genetskih sindroma. Sa tim se slažu i najnovija istraživanja (Russell i sar. 2018). Takođe radovi navode da je princip kontinuiranog praćenja incidence i ishoda trudnoća sa dijagnostikovanim anomalijama plodova osnova za dalja istraživanja i unapređenja rezultata (Holmes i sar. 2018), što je i princip na Klinici gde je sprovedeno istraživanje za doktorsku disertaciju. Studija je pokazala da je starije životno doba majke najznačajniji predictor multiplih anomalija i genetskih poremećaja ploda, sa čime se slažu istraživači (Frederiksen i sar. 2018), ali i da se i dalje Daunov sindrom najčešće javlja kod trudnica mlađih od 35 godina (Agopian i sar. 2012). Kao najpouzdaniji predictor anomalija CNS-a je magnetna rezonanca, što potvrđuju i poslednja istraživanja u inostranstvu (Kul i sar. 2012, Griffiths i sar. 2017), a dijabetes prediktor anomalija centralnog nervnog sistema, sa čim se slažu ostali autori (Garne i sar. 2012).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Pavlovic Ivan, Plecas Darko, Plesinac Snezana, Dotlic Jelena, Stojanovic Nemanja. Congenital anomalies: Occurrence and potential risk factors. Vojnosanitetski pregled, 2018. OnLine-First (00):88-88. doi: 10.2298/VSP180320088P.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uloga biohemijskih testova i vizuelizacionih metoda u praćenju toka i ishoda trudnoća sa urođenim anomalijama fetusa” kandidata dr Ivana Pavlovića, predstavlja originalni naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na pravovremenu dijagnostiku fetalnih anomalija i donošenje adekvatne odluke o daljem vođenju trudnoće. Ta odluka podrazumeva prekid trudnoće sa anomalijom ploda inkompatibilnom sa životom, a u ostalim slučajevima započinjanje što pre odgovarajućeg lečenja dijagnostikovane malformacije. Ovaj rad je potvrdio mesto neinvazivne biohemijske fetalne dijagnostike u skriningu hromozomopatija u populaciji zdravih pacijentkinja, kao i novo mesto magnetne rezonance u definitivnom diferenciranju i definisanju anomalija fetusa. Ova studija je dokazala postojanje značajne korelacije nalaza biohemijskog skrininga za fetalne anomalije sa rezultatima kako invazivne geneske dijagnostike fetusa tako i sa konačnim postporođajnim genetskim ispitivanjima, kao i značajne korelacije između ultrasonografskih nalaza i histoloških nalaza plodova sa anomalijama, kod kojih je trudnoća završena intrauterusnom smrću ploda ili medicinskim prekidom trudnoće. Pokazano je da su ultrazvuk i magnetna rezonanca pouzdani metodi za dijagnostiku kongenitalnih malformacija fetusa. Studijom su utvrđeni prediktori od značaja za dijagnostiku anomalija ploda. Na osnovu izloženog se vidi da su ovom studijom dobijeni validni podaci o frekvenciji fetalnih anomalija, zastupljenosti pojedinih tipova anomalija, kao i korelaciji dijagostičkih metoda i odluka o daljem tretmanu pacijetkinja koje nose trudnoću sa anomalijom ploda. Ovi rezultati mogu biti osnov novog protokola za dalji rad i što pravilnije odlučivanje o nastavku trudnoća sa kongenitalnom malformacijom fetusa.

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 Ivana Pavlovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 26.06.2018.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Nebojša Radunović

Prof. dr Darko Plećaš

Prof. dr Snežana Plešinac

Prof. dr Aleksandra Dimitrijević
