

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine , broj 5940/15-ДКБ, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Fetalni biohemijski markeri u predviđanju nepovoljnog maternalnog i fetalnog ishoda trudnoće”,

Kandidata Mr dr Dušice Kocijančić Belović, zaposlene u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof. dr Snežana Plešinac.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Darko Plećaš, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ana Savić Radojević, 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr dr Dušice Kocijančić Belović je napisana na ukupno 151 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze 82 tabele i 4 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U uvodu je precizno definisano šta je prenatalni skrining , koji su ultrasonografski parametri skrininga, ali i koji su biohemijski markeri uključeni u skrining prvog i drugog trimestra. Naglašena je uloga trofoblasta i posteljice u lučenju ovih markera, i opisana zajednička moguća etiologija različitih komplikacija trudnoće, a to su faktori

koji dovode do "ishemijske bolesti placente". Detaljno je opisan biohemijski sastav navedenih markera, promena nivoa koncentracije tokom trudnoće kao i mesto njihove sekrecije.

U pojedinačnim potpoglavljima je navedena povezanost svakog od biohemijskih markera skrininga prvog (β HCG-beta humani horionski gonadotropin, PAPP-A-plazma protein A povezan sa trudnoćom) i drugog trimestra (HCG-humanu horionski gonadotropin, PAPP-A-plazma protein povezan sa trudnoćom, AFP-alfa feto protein i inhibin A) sa različitim maternalnim i fetalnim komplikacijama trudnoće –hipertenzija u trudnoći, intrauterusna restrikcija rasta ploda, abrupcija posteljice, prevremeni porođaj, intrauterusna smrt ploda, gestacijski dijabetes melitus.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja veze između vrednosti biohemijskih markera prvog i drugog trimestra i nepovoljnog ishoda trudnoće zdravih trudnica, kao i ispitivanja perioda kada se komplikacije javljaju. Analizirana je pojava određenih komplikacija u odnosu na normalne i patološke vrednosti markera, zastupljenost maternalnih i fetalnih komplikacija, kao i pojava različite patologije neonatusa. U odnosu na vrednosti markera, analizirano je vreme i način porođaja.

U poglavlju **materijal i metodologija** je navedeno da se radi o kliničkoj i prospektivnoj studiji, sprovedenoj u periodu od 1.1.2013. do 01.07.2014. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo (KGA) Kliničkog centra Srbije. Studija je obuhvatila 104 trudnice, koje su podeljene u dve studijske grupe, sa monofetalnom trudnoćom nastalom prirodnim putem. Precizno su definisani kriterijumi uključivanja i isključivanja iz studije. Pacijentkinje su prethodno informisane o detaljima istraživanja, i potpisale su saglasnost za uključivanje. Detaljno je prikazana metodologija prikupljanja podataka, kao elementi statističke obrade dobijenih podataka. Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **Rezultati** 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 160 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U našoj prospektivnoj kliničkoj studiji koja je uključivala 104 trudnice sa monofetalnom trudnoćom, nastalom prirodnim putem, ispitanice su bile podeljene u dve grupe- U prvoj studijskoj grupi su bile 54 ispitanice kod kojih jedan ili više fetalnih biohemijskih markera prvog ili drugog trimestra imaju vrednosti ispod 0,5 i preko 2 MOM-a, a u drugoj studijskoj grupi je bilo 50 ispitanica kod kojih su vrednosti ovih markera u granicama od 0,5 do 2 MOM-a. Detaljno je praćen tok i ishod ovih trudnoća, pojava maternalnih i fetalnih komplikacija, neonatalna patologija u zavisnosti od vrednosti markera u rezultatima skrininga majki, kao i vreme i način završavanja trudnoća u ukupnom uzorku. U našem istraživanju je dokazana povezanost biohemijskih markera i nepovoljnog ishoda trudnoće . Povišene serumske vrednosti PAPP-A preko 2 MOM-a u prvom trimestru su korelirale sa pojavom abrupcije posteljice u ukupnom uzorku pacijentkinja , i uočena je korelacija ukupnog rizika na kombinovanom skriningu prvog trimestra i vremena završavanja trudnoće pre 37. nedelje gestacije. Dokazano je postojanje poremećaja vrednosti markera skrininga drugog trimestra u korelaciji sa pojavom gubitka ploda (spontani pobačaj, rana fetalna smrt) i abrupcijom posteljice.

U zavisnosti od vrednosti markera oba skrininga dobijeni su rezultati koji ukazuju na vreme trudnoće kada se komplikacije javljaju, a to su :simptomi pretećeg pobačaja pre 24 . nedelje gestacije, spontani pobačaj, rana fetalna smrt, intrauterusna restrikcija rasta fetusa u drugom i trećem trimestru, kao i različite kliničke forme hipertenzije u drugom i trećem trimestru, u zavisnosti od vrednosti markera skrininga.

Kada su analizirane razlike između dve grupe pacijentkinja sa različitim kategorijama vrednosti markera, dokazano je postojanje razlika u vrednostima u odnosu na pojedine komplikacije, kao i u odnosu na ukupan maternalni i neonatalni ishod.

U odnosu na dokazanu korelaciju vrednosti markera i maternalnih komplikacija, detaljno su razmotrene i prikazane sve dobijene komplikacije, kao i u manjem broju komplikacije kod kojih nije utvrđena povezanost. U grupi dobijenih komplikacija dominirale su različite kliničke forme hipertenzivnih poremećaja drugog i trećeg

trimestra, te su konstruisani modeli za predikciju hipertenzivnih poremećaja –markeri skrininga prvog trimestra i rani početak komplikacija gestacijske hipertenzije, kao i vrednosti markera drugog trimestra i kasni početak navedenih komplikacija. Prema urađenoj ROC analizi, jedini biohemijski marker koji se može koristiti za predviđanje svih hipertenzivnih poremećaja sa različitim kliničkim entitetima tokom celog toka trudnoće bio je AFP određivan između 16. i 19. gestacione nedelje. Kada je analizirana povezanost vremena porođaja i svih parametara skrininga prvog trimestra, dokazana je korelacija sa periodom završavanja trudnoće. Rezultatima iz naše studije je dokazana korelacija vrednosti jednog od markera skrininga prvog trimestra sa ukupnim neonatalnim ishodom, dok je drugi marker pokazao korelaciju sa porođajnom težinom neonatusa. Kada su u pitanju markeri skrininga drugog trimestra, jedan od markera je pokazao korelaciju sa ukupnim neonatalnim ishodom i razliku između neonatalnog ishoda grupa sa različitim kategorijama vrednosti markera, dok su druga dva markera pokazala korelaciju sa porođajnom telesnom masom neonatusa, a jedan od njih čak korelaciju sa polom neonatusa.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ovog istraživanja su većim delom u skladu sa rezultatima radova drugih autora koji se bave analizom biohemijskog skrininga prvog i drugog trimestra i komplikacija trudnoće. Mnogi istraživači ukazuju na postojanje pojedinačnih ili udruženih komplikacija u zavisnosti od vrednosti markera skrininga prvog i/ili drugog trimestra, kao i udruženosti patoloških vrednosti markera oba skrininga u korelaciji sa različitim fetomaternalnim komplikacijama trudnoće. Yigiter i saradnici istraživanjem iz 2006. godine, su dobili podatak da su srednje vrednosti markera prvog trimestra bile blago povišene, u slučajevima postojanja 2 spontana pobačaja u prethodnim trudnoćama. Pušenje majki može značajno ometati razvoj trofoblasta, jer nikotin utiče na odvijanje ovih fizioloških procesa, te se i u ranoj trudnoći može uočiti retardacija rasta ploda, u smislu manjeg CRL-a i manje debljine nuhalne translucence, i te su rezultate dobili i autori Genbačev i saradnici još 1995. godine. U radovima Dugoff i saradnika iz 2004. godine se ukazuje na značajnu povezanost debljine nuhalnog nabora preko 90. percentila, sa prevremenim kontrakcijama i gubitkom ploda pre 24. nedelje

trudnoće, a u našoj studiji je period prevremenih kontrakcija u tom slučaju čak registrovan do 37. nedelje. U radovima Kraus i saradnika iz 2001. godine je zaključeno da su u slučaju sniženih vrednosti AFP-a ispod 0,5 MOM-a je uočeno češće postojanje fetalne smrti, dok u slučajevima ekstremno niskih vrednosti ispod 0,25 MOM, pacijentkinje su imale značajno češće spontani pobačaj, što je u skladu sa dobijenim rezultatima naše studije, gde je dokazana korelacija vrednosti AFP-a ispod 0,5 MOM-a i rane fetalne smrti. Ananth i saradnici 2011. godine su dokazali korelaciju vrednosti HCG-a drugog trimestra preko 3 MOM-a sa pojavom abrupcije placente, Garcia i saradnici du zaključili da je to preko 1,5 MOM, što je dokazano i u našem istraživanju na temu HCG-a drugog trimestra preko 2,0 MOM-a. Sushila i saradnici 2015.godine ukazuju na povezanost vrednosti inhibina A sa preeklampsijom i gestacijskom hipertenzijom, kao i rezultati naše studije. Kuc i saradnici 2011. godine navode da su vrednosti HCG-a bile uglavnom normalne kod trudnica sa dijabetesom i makrozomijom ploda, prosečno negde oko 1,09 MOM-a, što se slaže sa našim rezultatima. Do istih rezultata kao i u našoj studiji što se tiče markera prvog trimestra su došli i istraživači Morssink i saradnici 1998. godine koji su zaključili da vrednosti β HCG-a i PAPP-A nisu bile statistički značajno promenjene u grupi pacijentkinja sa prevremenim porođajem. Kada su u pitanju vrednosti povišenog inhibina A i prevremenog porođaja, podaci našeg istraživanja se slažu sa rezultatima do kojih su došli Tul i saradnici 1999, koji ukazuju na povezanost povišenih vrednosti inhibina na Q testu oko 1,25 MOM-a u slučaju prevremenog porođaja pre 34. nedelje gestacije, i zaključuju da ostali markeri skrininga nisu bili u vezi sa prevremenim porođajem, što smo i mi zaključili. U radu Akolekar i saradnika 2011. godine se ukazuje na to da su vrednosti PAPP-a bile niže u predikciji preeklampsije u svim periodima trudnoće, (tj. 0,63 MOM-a u ranoj, 0,79 MOM-a u srednjoj i 0,90 MOM-a u kasnoj preeklampsiji) dok smo mi dokazali niže vrednosti ispod 0,5 MOM-a u slučaju hipertenzije u drugom i trećem trimestru i preeklampsije u drugom trimestru. Kada su u pitanju vrednosti HCG-a, podaci se delimično poklapaju; ovi autori prijavljuju vrednosti u proseku od 0,9 do 1 MOM-a u predikciji preeklampsije, dok smo mi sa vrednostima 0,5 MOM-a mogli eventualno predvideti hipertenziju bez kriterijuma za preeklampsiju u trećem trimestru. U našoj studiji u slučaju da je AFP veći od 1,05 MoM pravilno bi se identifikovalo 80% žena koje bi razvile GH/PE (gestacijsku hipertenziju/preeklampsiju) u daljem toku trudnoće.

Navedeni podaci se potvrđuju i u radovima Yefet E i saradnika 2017. godine koji su takođe konstruisali model predikcije u slučaju AFP-a i hipertenzije i preeklampsije, ali i drugih poremećaja trudnoće a to je vrednost AFP $\geq 1,2$ MOM-a za određenu populaciju. U radovima Mossiman i saradnika 2017. godine koji se bave kalkulacijom rizika preeklampsije prema kriterijumima Fondacije za Fetalnu medicinu (FMF) ukazuju se na korelaciju povišenih vrednosti PAPP-a i kasne hipertenzije sa proteinurijom, ali ne i sa proteinurijom pre 34 . nedelje, što smo i mi potvrdili u vezi sa proteinurijom. U istraživanju Goetzinger i saradnika 2009. godine u vezi sa intrauterusnom restrikcijom rasta i neonatusom koji ima karakteristike malog rasta za gestacijsku dob, navode se povišene vrednosti β HCG prvog trimestra preko 90. percentila. U našem istraživanju se povišene vrednosti β HCG takođe dovode u vezu sa opisanim komplikacijama. U radovima Dugoff i saradnika 2004. godine, kod pacijentkinja učesnica velike Faster studije, vrednosti β HCG I trimestra u korelaciji sa restrikcijom rasta ispod 10. percentila su pak, bile snižene ispod 5. percentila. Rezultati našeg istraživanja u vezi sa korelacijom PAPP-A i telesne mase na rođenju se podudaraju sa rezultatima Spencer i saradnika iz 2008. godine, koji ukazuju na snižene vrednosti PAPP-A i male telesne mase za gestacijsku dob . Snižene vrednosti potvrđuju i autori Canini i saradnici, ali za razliku od našeg istraživanja oni ne nalaze vezu između vrednosti β HCG-a prvog trimestra i težine deteta na rođenju, dok iste rezultate za PAPP-A i težinu bebe zaključuju, kao što smo i mi potvrdili, kao i autori Peterson i saradnici(2008, 1994) Rezultati studije Poon i saradnika iz 2011. godine potvrđuju naše navode u vezi sa smanjenim vrednostima β HCG-a prvog trimestra i telesne mase na rođenju, ali smatraju da markeri ne mogu biti izolovani prediktori ovog parametra, već se u obzir uzimaju i komorbiditeti, paritet, etnička pripadnost i pušenje majke. Dalja istraživanja na temu povišenih vrednosti HCG-a drugog trimestra preko 2,5 MOM-a i to kod uglavnom pacijentkinja sa težim hipertenzivnim poremećajima, ukazuju da je kod neonatusa tih majki bila niža telesna masa, kao i češći prijem u jedinicu intenzivne neonatalne nege, što smo i mi utvrdili, jer je u našem uzorku dece sa nekim od patoloških ishoda, 20% neonatusa imalo potrebu za intenzivnim nadzorom. (Lieppman 1993, Heikkila 2001.) Suprotno ovim zaključcima, postoje autori koji pronalaze korelacije povišenih vrednosti HCG-a drugog trimestra preko 2 MOM-a isključivo sa pojavom preeklampsije, i ni sa jednim drugim lošim ishodom (Brajenović-Milić 2004.g) Podaci koje smo dobili u

našem istraživanju u vezi nekonjugovanog estriola i neonatalnog ishoda se slažu sa podacima iz literature. Naime niže vrednosti estriola ispod 0,5 MOM-a se inače povezuju sa lošim ukupnim perinatalnim ishodom, a u radovima Settiyanan T i saradnika 2016. godine vezuju se za nižu telesnu masu na rođenju što smo i mi potvrdili, kao i za niži Apgar skor neonatusa . Kada su analizirane korelacije AFP sa neonatalnim ishodom, u literaturi smo našli interesantan podatak- a to je da je AFP izražen u MOM-ima bio snižen kod plodova ženskog pola, dok je u našoj studiji u slučaju ženskog pola bio povišen(De Graaf 2000.g)

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Kocijančić Belović D, Plešinac S, Dotlić J, Savić Radojević A, Akšam S, Marjanović Cvjetićanin M, Kocijančić A. BIOCHEMICAL MARKERS FOR PREDICTION OF HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY. J Med Biochem 2018; 37 (DOI: 10.1515/jomb-2018-0001)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Fetalni biohemijski markeri u predviđanju nepovoljnog maternalnog i fetalnog ishoda trudnoće" dr Dušice Kocijančić Belović predstavlja originalan naučni doprinos u mogućem predviđanju maternalnog i fetalnog morbiditeta, na osnovu vrednosti biohemijskih markera prvog i drugog trimestra. Na taj način se na osnovu vrednosti markera koji se inače rutinski rade, već na kraju prvog trimestra, mogu predvideti neke od mogućih komplikacija: spontani pobačaj, hipertenzija u trudnoći, intrauterusna restrikcija rasta ploda, abrupcija placente, prevremeni porođaj i neonatalne komplikacije. Dodatnom analizom markera drugog trimestra, koji, ukoliko takođe pokažu patološke vrednosti, mogućnost komplikacija bi bila potvrđena i na taj način bi se trudnoća dalje vodila po principima visoko rizičnih trudnoća u savremenoj perinatološkoj kliničkoj praksi.

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 Dušice Kocijančić Belović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu 18.4.2018. godine

Članovi Komisije:

Prof.dr Darko Plećaš

Mentor:

Prof.dr Snežana Plešinac

Prof. Dr Ana Savić Radojević

Prof. Dr Zorica Grujić
