

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.11.2020. godine, broj 9700/11-SD, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Komplikacije trudnoće opterećene naslednom trombofilijom pacijentkinja i efekti terapije na ishode trudnoće“

kandidata dr Stefana Dugalića, zaposlenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Miloš Petronijević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Stefanović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Milena Todorović Balint, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Mladenko Vasiljević, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Dane Nenadić, Medicinski fakultet vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu

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 Stefana Dugalića napisana je na ukupno 122 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, cilj, materijal i metod, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 55 tabela, 51 grafikon i 4 prikaza. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** dat je uvid u trudnoću kao hiperkoagulatno stanje i fiziološke efekte uteroplacentne konekcije, neophodne za uspešan razvoj trudnoće. Pregled literaturnih podataka dosadašnjih istraživanja dokazuje da neadekvatna placentna perfuzija u stanjima koja prevazilaze fiziološki nivo koagulabilnosti, dovodi do formiranja mikrotromboza uteroplacente jedinice.

Vaskulopatija, kao bazični uzročnik pogoršanja uteroplacentne i fetoplacentne cirkulacije, dovodi do komplikacija trudnoće. Preventivnim dijagnostičkim i terapijskim procedurama, smanjujemo morbiditet majke, kao i morbiditet i mortalitet fetusa (rani gubici trudnoće, ponovljeni gubitak trudnoće prvog trimestra, gubitak trudnoće drugog i trećeg trimestra, preeklampsija, abrupcija placente, prevremeni porođaj, intrauterina smrt ploda, restrikcija fetalnog rasta, venski tromboembolizam). Klinička i bazična medicinska istraživanja dovode u vezu nasledne trombofilije i negativan ishod trudnoće. Data je analiza studija koja porede komplikacije trudnoće i hereditarne trombofilije, opis hereditarnih trombofilija, podela i klasifikacija. Nedostatak jake i konzistentne baze dokaza za kliničke smernice je doveo do različitih preporuka kliničarima. U odnosu na trombopofilaksu, preporuke American College of Chest Physicians (ACCP), u poređenju sa preporukama Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), nemaju apsolutni konsenzus. Za žene sa trombofilijama i istorijom negativnih ishoda trudnoće ovo je veoma delikatno i emotivno područje. Zato su klinički lekari u obavezi da aktivno kontrolišu poznate faktore rizika, i pored nedostatka kvalitetnih dokaza koji ovo podržavaju.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitavanja povezanosti porodičnih i ličnih anamnestičkih podataka sa indikacijama za ispitivanje na hereditarne trombofilije. Ciljevi su još i utvrditi zastupljenost hereditarnih trombofilija kod trudnica u našoj populaciji, utvrditi i efekte antikoagulantne terapije na učestalost komplikacija trudnoće, kao i vreme i način završavanja porođaja, utvrditi i efekte antikoagulantne terapije na perinatalni ishod (telesnu masu i Apgar skor novorođenčadi), kao i identifikovati parametre korisne za predikciju nepovoljnog ishoda trudnoće.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o kohortnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu retrospektivno (dve godine) i prospektivno (godinu dana). Detaljno je opisan način razvrstavanja i analiziranja pacijentkinja, kao i kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Poređenje između grupa izvršeno je u odnosu na Doppler protoke fetoplacentne jedinice (protokom kroz arteriju umbilikalisa), laboratorijske parametre, vreme i način završavanja trudnoće, kao i ishod trudnoće sa telesnom masom novorođenčeta i ocenom po Apgar skor na rođenju, u odnosu na primenu antikoagulantne terapije. Analiza navedenih laboratorijskih i sonografskih parametara izvršena je posle kategorizacije po gestacijskoj starosti trudnoće u 3 grupe (28-30ng, 32-34ng, 36-38ng). Ova studija odobrena od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, No. 2650/IV-13. Za statističku obradu

podataka korišćen je statistički program IBM SPSS 21. U radu su se koristile metode deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike koristile su se: mere centralne tendencije, mere varijabiliteta, relativni brojevi i mere oblika raspodele. Od metoda analitičke statistike koristile su se metode za procenu značajnosti razlike: Student-ov t-test i Mann-Whitney U test (u zavisnosti od normalnosti raspodele) za numeričke podatke, kao i Hi-kvadrat test za kategorijalne podatke. ANOVA za ponovljena merenja koristila su se za testiranje promene vrednosti kvantitavnih varijabli po ispitivanim grupama. Za identifikaciju faktora koji utiču na pojavu komplikacija trudnoće koristila se univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza.

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 370 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Studijom je obuhvaćeno 358 trudnica sa dijagnozom trombofilije lečenih na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Srbije u periodu od 1.1.2016. godine do 1.8.2018. godine. U okviru aktuelnih trudnoća, primarno su praćena dva terapijska pristupa, sa i bez primenu antikoagulantne terapije. U porodičnoj anamnezi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju, zapažen je statistički visoko značajno veći broj hipertenzija, kao i statistički značajno veći broj tromboza. Infarkt miokarda, CVI, embolija i trombofilija u porodičnoj anamnezi bili su češći kod trudnica sa antikoagulantnom terapijom, bez statistički značajne razlike. U ličnoj anamnezi trudnica kod kojih je primenjivana antikoagulantna terapija značajno češće su bile bolesti štitne žlezde i insulinska rezistencija, embolija pluća i tromboza vene porte. Najčešći tip trombofilije bio je PAI, samostalno (22,6%) ili udružen sa MTHFR (35,9%), zatim MTHFR (14,9%), Leiden mutacija (6,2%) i protrombin G20210A mutacija (4,6%), a tri ili četiri udružene trombofilije imalo je 6,2% trudnica. Zapažena je akumulacija efekata dve ili više hereditarnih trombofilija koje koegzistiraju kod iste pacijentkinje. Komplikacije trudnoće kao što su preeklampsija, hipertenzija, abrupcija placente i trombocitopenija su bile češće kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju. Pacijentkinje koje su dobijale antikoagulantnu terapiju značajno češće su imale vaginalni

porođaj u odnosu na veću zastupljenost carskog reza u grupi bez terapije. FMU i missed pobačaji su bili visoko statistički značajno češći kod trudnica koje nisu dobijale terapiju. Neželjeni ishodni trudnoće su bili statistički visoko značajno češći kod trudnica koje nisu primale antikoagulantnu terapiju. Prosečne vrednosti D-dimera i RiAu bile su veće kod trudnica bez antikoagulantne terapije, sa statistički visokom povezanošću - veće vrednosti D-dimera su u korelaciji sa većim vrednostima RiAu. Kod obe grupe ispitanica dokazana je statistički visoko značajna negativna povezanost između Doppler protoka i trajanja trudnoće, kao i vrednosti D-dimera i trajanja trudnoće. Broj živorođene dece je bio značajno veći u grupi trudnica sa terapijom. Značajno veći broj dece telesne mase na rođenju ispod 2500g bio je u grupi trudnica bez terapije. Utvrđena je statistički visoko značajna negativna povezanost između telesne mase novorođenčadi i RiAu, kao i vrednosti D-dimera i telesne mase. Prosečna vrednost Apgar skora bila je statistički značajno veća kod novorođenčadi trudnica koje su dobijale antikoagulantnu terapiju.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Zbog bezbednosti i relativno niskog profila neželjenih efekata male doze aspirina (low dose aspirin - LDA) i LMWH, primenjivani su kao terapija u grupi pod visokim rizikom od negativnih ishoda trudnoće i pre nego se postavi specifična indikacija. Ali u 3 velike nasumične studije žena odabranih samo na osnovu prethodnih komplikacija trudnoće takva terapija je bila neefektivna. Bitno je napomenuti da su proučavane žene imale višu prevalenciju trombofilije (oko 15%). U ovim nasumičnim kontrolisanim ispitivanjima, procenat žena sa preeklampsijom iznosio je 5,8% kod pacijentkinja pod terapijom LMWH, u poređenju sa 16,7% preeklampsija u grupi koja nije dobijala terapiju. Ipak, incidencija ozbiljne preeklampsije bila je značajno smanjena u LMWH kohorti (0,9%) u poređenju sa 7,1% u grupi koja nije dobijala terapiju. Kod žena sa prethodnom istorijom komplikacija kao što su: preeklampsija, abrupcija placente, težina na rođenju ispod 5. percentila i gubitak fetusa nakon 20. nedelje gestacije, bio je značajno niži u LMWH grupi (12,5% u poređenju sa 31,3%). U studiji Mutlua o primeni profilaktične terapije u hereditarnim trombofilijama ispitivali su 204 pacijentkinje koje su imale komplikacije u prethodnim trudnoćama: PE, IUGR, FMU, abrupciju placente. Kod žena sa habitualnim pobačajima uspešan ishod trudnoće koja je tretirana LMWH dokazuje se brojem živorođene dece, kao i ocenama dece na rođenju. Navode da nema statističke značajnosti između grupa sa i bez primene LMWH u terapiji u odnosu na načine porođaja, telesne mase na rođenju, kao i primenu intenzivnog neonatološkog nadzora nakon porođaja. Benefite primene terapije dokazuju studije iz 2017. godine. Gubitak više od dve trudnoće definisan je kao rekurentni -

ponovljeni gubitak trudnoće (RPL). U studiji je analizirano 108 slučajeva pacijentkinja koje su imale RPL, kod 98 davan je aspirin u kombinaciji sa LMWH, dok kod pacijentkinja gde uzrok nije nađen, terapija nije primenjivana. Kod pacijentkinja gde je postojala trombofilija, uspešnost rađanja žive dece je visoka [90 (83%) vs 67 (68%) $p < 0.05$]. Smanjen je broj spontanih pobačaja u odnosu na kontrolnu grupu [14 (13%) vs 27 (28%) $p < 0.01$]. Preeklampsija je bila znatno češća kod pacijentkinja gde je dokazana trombofilija [16 (15%) vs 6 (6%) $p < 0.05$]. Broj prevremeno rođene dece bio je statistički značajno veći u grupi pacijentkinja sa trombofilijom, u odnosu na kontrolnu grupu [25 (23%) vs 10 (10%) $p < 0.05$]. Kod pacijentkinja gde je dokazana hereditarna trombofilija vreme sprovođenja porođaja je prosečno 35 nedelja gestacije, dok je u kontrolnoj grupi prosečno vreme oko 38. nedelje gestacije ($p < 0.05$). Zaključuju da kod hereditarnih trombofilija, ukoliko su primenjivali aspirin u kombinaciji sa LMWH, u aktuelnoj trudnoći imaju manji broj spontanih pobačaja i veći broj živorođene dece. Nove randomizovane kontrolisane studije sprovode se sa ciljem da se utvrdi da li heparin male molekularne težine ima dovoljan efekat u prevenciji, ali rezultati ovih studija nisu univerzalni. Iz tog razloga neophodna je sinteza već postojećih rezultata u vidu meta-analiza. Meta-analiza Rodger-a i sar. pokazala je da heparin male molekularne težine značajno smanjuje rizik od komplikacija trudnoće usled insuficijencije placente kod žena sa prethodnim komplikacijama tokom trudnoće. Autori ističu da je heparin male molekularne težine obećavajuća preventivna mera za česte i ozbiljne komplikacije trudnoće za koje trenutno ne postoje efektivne preventivne strategije ili, ako postoje, nedovoljno su efikasne. Međutim, Rodger i sar. takođe naglašavaju da su dalje multicentrične randomizovane kontrolne studije neophodne zbog ograničenog kvaliteta do sada postojećih studija i nesigurnosti koja se tiče koja podgrupa trudnica može imati korist od ove skupe i neprijatne terapije. Studija Aracic i sar. pokazala je da terapija heparinom male molekularne težine značajno poboljšava ishode trudnoće u smislu smanjenja stope pobačaja, bez obzira na tip trombofilije. Iz svega do sada navedenog može da se zaključi da je malo verovatno da samo hiperkoagulabilnost jeste jedini mehanizam pomoću kog trombofilija povećava rizik od neuspeha trudnoće, naročito ranog gubitka, dok efekti na diferencijaciju trofoblasta i ranu placentaciju mogu biti uključeni putem još uvek nepoznatih mehanizama. Interesantno, čini se da i heparin i aspirin utiču na ove rane mehanizme placentacije in vitro na animalnim modelima. Analizom trudnoća opterećenih hereditarnim trombofilijama u grupama trudnica sa i bez antikoagulantne terapije došli smo do sledećih zaključaka da na osnovu podataka iz porodične i lične anamneze moguće je posumnjati na postojanje hereditarnih trombofilija, da su loši ishodi prethodnih trudnoća bili statistički značajno češći (72%) kada nije primenjivana antikoagulantna terapija, da su komplikacije

trudnoće kao što su preeklampsija, hipertenzija, abrupcija placente i trombocitopenija bile češće kod trudnica koje nisu dobijale antikoagulantnu terapiju i da su nepovoljni ishodi trudnoće kao što su prevremeni porođaj, intrauterina smrt ploda, restrikcija fetalnog rasta i venski tromboembolizam bili statistički visoko značajno zastupljeniji kod trudnica koje nisu primale antikoagulantnu terapiju.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. *Dugalic S*, Petronijevic M, Stefanovic A, Stefanovic K, Petronijevic SV, Stanisavljevic D, Kepeci SP, Milincic N, Pantic I, Perovic M. **Comparison of 2 approaches in management of pregnant women with inherited thrombophilias: Prospective analytical cohort study.** *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e16883. doi: 10.1097/MD.00000000000016883 (M22 IF 1,552)

2. *Dugalić S*, Petronijevic M, Stefanovic A, Jeremic K, Petronijevic SV, Soldatovic I, Pantic I, Djunic I, Jokic Z, Djokovic F, Dotlic J, Zaric M, Todorovic J. **The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study.** *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799. doi: 10.1097/MD.00000000000012799 (M22 IF 1,870)

3. *Dugalic S*, Petronijevic M, Stefanovic A, Stefanovic K, Perovic M, Pantic I, Vrzic Petronijevic S, Stanisavljevic D, Zaric M. **Perinatal complications related to inherited thrombophilia: review of evidence in different regions of the world.** *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Sep 23:1-10. doi: 10.1080/14767058.2019.1669017 (M23 IF 1.737)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Komplikacije trudnoće opterećene naslednom trombofilijom pacijentkinja i efekti terapije na ishode trudnoće“ dr Stefana Dugalića, kao jedan od retkih radova o ovakvoj tematici u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos istraživanjima koja se odnose na potencijalni značaj primene antikoagulantne profilakse kod trudnica sa trombofilijom u poređenju sa kontrolnom grupom koje čine trudnice sa trombofilijom koje nisu primale antikoagulantnu profilaksu. Rad takođe daje doprinos u sagledavanju toka trudnoće, peripartalnih komplikacija i uticaja na vitalni skor novorođenog deteta u grupama trudnica sa trombofilijom koje su primale antikoagulantnu profilaksu u komparaciji sa trudnicama bez terapije.

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 Stefana Dugalića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.11.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Stefanović

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Prof. dr Milena Todorović Balint

Prof. dr Mladenko Vasiljević

Prof. dr Dane Nenadić

Mentor:

Prof. dr Miloš Petronijević
