

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

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

“ Značaj parametara ultrazvučne biometrije za predviđanje ishoda monohorionskih blizanačkih trudnoća”,

Kandidata Mr dr Slavica Akšam, zaposlene kao lekara specijaliste ginekologije i akušerstva 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 Olivera Kontić Vučinić, 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr dr Slavice Akšam je napisana na ukupno 127 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi 51 tabela i 12 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisana učestalost blizanačkih trudnoća, opisan njihov nastanak i podela, sa posebnim osvrtom na određivanje horioniciteta i njegovim značajem u praćenju blizanačkih trudnoća. Detaljno su opisane jedinstvene komplikacije monohorionskih

blizanačkih trudnoća kao što su blizanački transfuzijski sindrom –TTTS, blizanačka anemija policitemija sekvenca –TAPS, kao i sindrom obrnute blizanačke arterijske perfuzije-TRAP. U pojedinačnim potpoglavljima navedene su karakteristike fetalnog rasta kod blizanaca, intrauterusna smrt blizanaca, kao i osobine monohorionske monoamnionske blizanačke trudnoće. Jasno su prikazane i karakteristike biohemijskog skrininga na hromozomopatije monohorionskih blizanačkih trudnoća. Posebno je naglašen značaj ultrazvučnih parametara u cilju predikcije toka i ishoda monohorionskih blizanačkih trudnoća.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja veze i potencijalne prediktivne vrednosti ultrasonografskih (CRL, NT) parametara koji se određuju u prvom trimestru na tok i ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća. Takođe kao cilj je navedeno i određivanje povezanosti ultrasonografskih biometrijskih (BPD,AC,FL) parametara koji se mere u drugom trimestru na ishod monohorionskih blizanačkih trudnoća. Posebno su analizirani tok i ishod ovih trudnoća u ispitivanoj populaciji.

U poglavlju materijal i metodologija je navedeno da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji, sprovedenoj u periodu od 01.01.2010. do 31.12.2015.godine u Klinici za ginekologiju i akušerstvo (KGA) Kliničkog centra Srbije. Studija je obuhvatila 39 trudnica, koje su kontrolisane i porođene u KGA. 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 229 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U našoj prospektivnoj kohortnoj studiji koja je uključivala 39 trudnica sa blizanačkom monohorionskom trudnoćom detaljno je praćen tok i ishod ovih trudnoća, pojava fetalnih komplikacija karakterističnih za ove trudnoće, kao i vreme i način završavanja trudnoća u ukupnom uzorku. Pokazali smo da su se trudnoće u proseku završavale u 32 nedelji gestacije, a carskim rezom porođeno je 61.5% trudnica. Nešto više od polovine blizanaca 51.28% je bilo nekomplikovano, dok je povoljan neonatalni ishod bio u 48.72% trudnica. Pokazana je učestalost komplikacija na našem uzorku: TTTs sa 20.5%, intrauterusni zastoj kod 17.95%, horioamnionitis kod 15.38%, diskordantni rast blizanaca u 25% i intrauterusna smrt ploda u 10.3%.

Sonografskim pregledom u prvom trimestru, rađenom tokom double skrning testa utvrđeno je da su oba blizanca po svom rastu odgovarala nedelji gestacije. Nije bilo značajnijih statističkih razlika između prvog i drugog gemela u odnosu na njihove ultrazvučno određivane biometrijske mere ni u jednom periodu trudnoće, kao ni po rođenju. Takođe nije bilo statistički značajnih razlika u vrednostima biohemijskih parametara koji su praćeni u okviru skrininga na hromozomopatije. U prvom trimestru nije bilo slučajeva smanjene količine plodove vode, a povećana je bila kod 5% blizanaca. U našoj studiji su postavljene i nove granične vrednosti (cut off) za CRL i NT koje imaju bolju senzitivnost i specifičnost u predikciji ishoda trudnoća. Sprovedena je ROC analiza radi određivanja graničnih vrednosti svih ultrazvučnih i laboratorijskih parametara merenih u prvom i drugom trimestru trudnoće koji bi mogli ukazivati na živorođenost na našoj populaciji. Ukoliko je razlika u AC bila manja od 17 mm živorođenost blizanaca bila je skoro 75%. Količina plodove vode nije bila povezana sa živorođenošću blizanaca. Pokazali smo da su se fetalne komplikacije kod monohorionskih blizanaca, kao i nastanak spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja javljale ređe ako je razlika u NT merena u prvom trimestru za oba blizanca manja od 1.3 mm. Dokazali smo da je veća mogućnost za živorođenost monohorionskih blizanaca ako je razlika u AC prvog i drugog blizanaca manja od 17 mm, kao i veće dužine femura od 18 mm oba blizanca u drugom trimestru. Blizanci su obično porođeni carskim rezom, ako je njihova razlika u AC u drugom trimestru bila veća od 17 mm. Takođe smo pokazali da se trudnoća završavala kasnije ako se količina plodove vode, merena preko dubine najdubljeg džepa nije razlikovala od referentne. Fetalne komplikacije bile su ređe ako je razlika u AC i FL između blizanaca u drugom trimestru bila manja od 17 mm za AC i 1.5 mm za femur. Diskordantnost

u AC i FL merama u II trimestru između blizanaca predviđa loš ishod trudnoće sa pouzdanošću od 76,1% za AC i 59,3% za femur.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati naše studije idu u prilog tvrdnji da monohorionske blizanačke trudnoće predstavljaju trudnoće sa visokim rizikom i specifičnim komplikacijama. Nešto preko polovine trudnoća u našoj studiji bilo je nekomplikovano (51,28%), sa uspešnim neonatalnim ishodom koji je bio prisutan kod skoro polovine blizanaca. U svom israživanju Casasbuenas i autori potvrđuju visok morbiditet i mortalitet koji su povezanisa monohorionskom placentacijom. U navedenoj seriji od 30 slučajeva pobačaj pre 24 nedelje trudnoće, TTTS i prevremeni porođaj javili su se u skoro 50% slučajeva, što je nalaz gotovo identičan našem na sličnom uzorku po veličini.(Casasbuenas i sar, 2008) .U našoj seriji pobačaj se javio kod četvrtine ispitanica i to između 16 i 24 nedelje trudnoće, što ide u prilog literaturnim podacima da je mortalitet blizanaca između 14 i 24 nedelje trudnoće deset puta veći kod monohorionskih u odnosu na dihorionske trudnoće (D Antonio i sar, 2013).Lewi i autori u svojim istraživanjima prijavljuju manji procentat komplikacija u odnosu na naše istraživanje i to kod 9% sindrom interblizanačke transfuzije, kod 14,5% diskordantni rast, a kod 2,5% intrauterusnu smrt ploda. (Lewi i sar,2008). Različite studije prikazuju drugačije procente komplikacija i smrtnosti blizanaca koje se kreću od 2,5% do 15 %. (Sebire i sar 1997, Acosta Rojas i sar, 2007,Zipoi i sar, 2016.).Neonatalni ishod , sa živorođenošću oba gemela od 75% je bio značajno niži u našoj studiji u odnosu na podatke iz literature, jer je u ranom neonatalnom periodu do 28 dana, egzitiralo još 11-oro dece i to većinom kao posledica prematuriteta sa razvojem RDS (respiratorni distres sindrom) i asfiksije plodova.. Adegbite i autori utvrdili su da je kod monohorionskih blizanaca rođenih između 24 i 34 nedelje gestacije povećana incidenca cerebralne paralize do 8%, kao i neurološkog morbiditeta do 15%, a još su značajno viši ako su nastali kao posledica TTTS u 37% ili diskordatnog rasta u 42% u poređenju sa monohorionskim blizancima koji su konkordantnog rasta 8% (Adegbite i sar, 2004).

U našoj studiji pokazano je ukoliko je razlika u CRL bila veća od 3,75 mm, trudnoće su se češće završavale prevremenim porođajem i imale su lošije ishode.

Nalaze slične našim potvrdila je i prospektivna studija u kojoj je je polovina trudnoća komplikovanih razlikom u CRL većom od 10% završena sa fetalnim gubicima u poređenju sa

5% fetalnih gubitaka gde je razlika u CRL bila manja od 10% (El Kateb i sar, 2007). I još jednom studijom na 242 monohorionske blizanačke trudnoće pronađena je značajna veza između razlike u CRL i selektivnog intrauterusnog zastoja u rastu ploda, ali ne i za TTTS. Ovom studijom prikazano je da ukoliko je razlika u CRL bila veća ili jednaka 7% senzitivnost je bila 92%, a specifičnost 76% za predikciju ishoda trudnoće (Memmo I sar, 2012). Istraživanja su pokazala značajnu korelaciju fetalnih gubitaka i razlike u CRL na sonografskom pregledu između 11-14 nedelje trudnoće (Bhide i sar, 2009). Naši rezultati pokazuju da živorođenost blizanaca nije bila u značajnoj korelaciji sa primenjenim standardnim razlikama u CRL većim od 10%. Razlog bi mogao da leži u činjenici da nije bilo značajnih razlika u dužini CRL merenim u prvom trimestru među blizancima. Stoga je prihvaćena razlika jednaka ili veća 10% bila previsoka u našem uzorku. Prosečna dužina CRL za oba blizanca iznosila je oko 50 mm, a 10 % te vrednosti bi bilo 5mm. Prema ROC analizi odredili smo cut off od 3,75 mm koji pouzdano predviđa trudnoće sa lošim perinatalnim ishodom. Nove granice CRL su u našem uzorku imale bolju specifičnost (73.3%), dok je za NT senzitivnost bila prilično visoka (77.8%). Ovo bi takođe mogao biti razlog zbog koga nije postignuta visoka osetljivost i specifičnost za razliku u CRL među blizancima u drugim studijama.

U našoj studiji, kada je NT razlika između blizanaca bila veća od 1,3 mm, blizanci su imali manju telesnu težinu na rođenju i komplikacije ovakvih trudnoća razvijale su se češće. Šta više blizanci su imali niži Apgar skor ako je NT bio veći od 2 mm. Slično našim nalazima i Kagan i saradnici su pokazali da ukoliko postoji razlika u NT preko 20% između blizanaca, rizik od razvoja komplikacija je bio 30%, a ako je razlika u NT bila manja od 20% rizik od razvoja TTTS ili smrti jednog ili oba blizanca je manja od 10% (Kagan i sar, 2007). U novijoj studiji Jamil i autori su otkrili da je razlika u NT veća od 35% imala pozitivnu prediktivnu vrednost za otkrivanje nepovoljnih perinatalnih ishoda od skoro 67%, a negativnu prediktivnu vrednost od 83,3% (Jamil i sar 2017)

Prema našim nalazima NT razlika je negativno korelirala sa telesnom težinom blizanaca na rođenju i razvojem komplikacija u trudnoći. Osim toga rana prevremena ruptura plodovih ovojaka i promene kvaliteta plodove vode bile su češće kod blizanaca kod kojih je NT bio iznad 95% (2mm). Nasuprot našoj studiji, drugi autori u svojim analizama monohorionskih blizanačkih trudnoća, komplikovanih razvojem TTTS, su pokazali da nijedno merenje NT kod ovih fetusa nije bilo iznad 95 percentila (Sperling i sar, 2007)

Na osnovu ROC analize, u našoj studiji AC i FL mereni između 16. i 18. nedelje trudnoće mogli bi se koristiti kao prediktori za živorođenost blizanaca. Direktna merenja AC i FL su imala bolju senzitivnost, dok su razlike između blizanaca u AC i FL imale bolju specifičnost, ali nižu senzitivnost. Granična vrednost AC u našem uzorku odgovara vrednosti iz literature od 17 mm (Lewi i sar, 2008), a novo ustanovljena vrednost za dužinu femura postavljena je na 1,5 mm. Fetalna diskordinantnost u AC ispravno objašnjava rizik od negativnog ishoda trudnoće u 76,1% slučajeva, dok je pozitivna prediktivna vrednost za femur bila 59,3%.

U studiji O'Conora i saradnika pokazano je da razlika u abdominalnom obimu veća od 10% između 14. i 22. nedelje trudnoće može da posluži kao najbolji pojedinačni prediktor perinatalnog rizika kod blizanačkih trudnoća (O Conor i sar, 2013). Rezultati našeg istraživanja ukazuju da ukoliko je razlika između blizanaca u AC u drugom trimestru bila manja od 17 mm i razlika u dužini femura manja od 1,5 mm, preživljavanje blizanaca je bilo bolje, komplikacije su se ređe javljale, a porođaj je bio bliži terminu. U studiji Lewi i autora, u 16-oj nedelji trudnoće, razlika u AC veća od 6 mm uz razliku u količini plodove vode i velamentoznu inserciju pupčanika ili razlika AC veća od 13 mm uz normalnu količinu plodove vode i nepravilnu inserciju pupčanika ili razlika AC veća od 24 mm kod normalne količine plodove vode i velamentozne insercije pupčanika preživljavanje je iznosilo 76% kod visokog rizika od nepovoljnog ishoda, a 94% kod niskog rizika od nepovoljnog ishoda (Lewi i sar, 2008).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Slavica Akšam, Snežana Plešinac, Jelena Dotlić, Jasmina Tadić, Svetlana Vrzić-Petronijević, Miloš Petronijević, Dušica Kocijančić-Belović, Snežana Buzadžić. First trimester ultrasonographic parameters in prediction of the course and outcome of monochorionic twin pregnancies. Turk J Med Sci (2017) 47:934-941

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Značaj paraametara ultrazvučne biometrije za predviđanje ishoda monohorionskih blizanačkih trudnoća" dr Slavice Akšam predstavlja originalan naučni doprinos u mogućem predviđanju toka i ishoda visoko rizičnih monohorionskih blizanačkih trudnoća, na osnovu sonografskih parametara prvog i ranog drugog trimestra. Na taj način se na osnovu vrednosti parametara ultrazvučne biometrije već na kraju prvog trimestra, koji se inače rutinski rade mogu predvideti neke od mogućih komplikacija: intrauterusni zastoj u rastu plodova, intrauterusna smrt blizanaca, sindrom blizanačke transfuzije, fetalne anomalije blizanaca, kao i spontani pobačaj iprevremeni porođaj. Doktorskom tezom su uneti novi matematički modeli za izračunavanje ovih rizika u odnosu na fetalne ultrasonografske parametre. Na taj način ćemo veoma rano, u prvoj polovini trudnoće moći da predvidimo koje od njih očekuju komplikacije, te ćemo ih još pažljivije pratiti 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 Slavice Akšam i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.04.2018. god

Članovi komisije:

Mentor:

Prof dr Darko Plećaš

Prof dr Snežana Plešinac

Prof dr Olivera Kontić Vučinić

Prof dr Aleksandra Dimitrijević