

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.06.2019. godine, broj 9700/04-АД, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Procena efektivnosti fetalne ehokardiografije prvog i ranog drugog trimestra trudnoće u otkrivanju urođenih srčanih mana”,

Kandidata Mr dr Aleksandra Dmitrovića, zaposlenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof. dr Miroslava Gojnić-Dugalić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Jurišić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Biljana Kastratović Kotlica, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Nemanja Milinčić, profesor Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

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 Aleksandra Dmitrovića je napisana na ukupno 68 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze 15 slika, 19 tabela i 14 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 ultrazvuk, koje su njegove mogućnosti u prenatalnom skriningu, koji su ultrasonografski parametri pregleda fetalnog srca prvog i ranog drugog trimestra. Naglašena je uloga kao i tehnika ultrazvučnog pregleda u otkrivanju anomalija fetalnog srca i opisana moguća etiologija komplikacija trudnoće. Detaljno su opisani ultrazvučni nalazi potencijalnih anomalija fetalnog srca kao i načini njihovih ultrazvučnih prikaza.

U pojedinačnim potpoglavlјima je navedena i objašnjena sistematicno normalna ehostruktura fetalnog srca, a potom anomalije fetalnog srca (defekt atrijalnog septuma, ventrikularni septalni defekt, atrioventrikularni septalni defekt, asimetrija srčanih komora, hipoplazija levog i desnog srca, Epstein anomalija, kardiomiopatije, situs inversus, ektopija srca, tumori srca, Tetralogija Fallot, transpozicije velikih krvnih sudova srca, pulmonalna I aortna stenoza, koarktacija aorte). Opisana je ultrazvučna procena uz korišćenje svih dostupnih tehničkih mogućnosti savremenih ultrazvučnih aparata i objašnjen prikaz fetalnog srca u zavisnosti od stepena odstupanja od normalne anatomije i funkcije fetalnog miokarda.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja veze između ultrazvučno registrovanih postojanja anomalija fetalnog srca prvog i ranog drugog trimestra i hromozomskih anomalija fetusa kao i ispitivanja mogućnosti adekvatnog pregleda fetalnog srca u periodu trudnoće od 11,0 -13,6 nedelja gestacije. U zavisnosti od ultrazvučnog nalaza svim pacijentkinjama je predložena udaljena prognoza fetusa kao i savetovana kariotipizacija ploda.

U poglavlju **materijal i metodologija** je navedeno da se radi o kliničkoj i prospективnoj studiji, sprovedenoj u periodu od 1.1.2014. do 01.04.2018. godine na Klinici za ginekologiju i akušerstvo (KGA) Kliničkog centra Srbije. Prvobitno planiranih 2500 pacijentkinja prilikom prijavljivanja disertacije, zbog specifičnosti pregleda, kao i insistiranju na preciznosti i kontinuiranom nadzoru smanjen je te je studija obuhvatila 145 trudnica u prvom i ranom drugom trimestru trudnoće 11-13,6 nedelja gestacije. Precizno su definisani kriterijumi uključivanja i isključivanja iz studije. 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 102 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Prema nalazima u našoj prospektivnoj kliničkoj studiji koja je uključivala 145 trudnica u prvom i ranom drugom trimestru (11-13,6 nedelja gestacije). Pregled fetalnog srca je učinjen u 136 trudnoća. Kod 9 pacijentkinja nije bilo moguće uraditi pregled fetalnog srca. Od 136 pacijentkinja kojima je urađen pregled fetalnog srca 103 pacijentkinje su pripadale grupi nisko rizičnih trudnoća za postojanje kongenitalnih srčanih mana, dok su 33 pacijentkinje pripadale grupi visokorizičnih pacijenata za postojanje kongenitalnih srčanih mana. Prosečna starost trudnica koje su učestvovale u studiji bila je 31,2 godina (raspon 17-48 godina). Ultrazvučnim pregledom izmeren dijametar fetusa CRL (crown-rump length) distanca teme-trtica bio je 65mm (raspon 40-86 mm). Vrednost nuhalnog nabora (NT-nuchal translucency) koji predstavlja ultrazvučni nalaz nakupljene tečnosti (limfe) izmedju kože i potkožne fascije u predelu vrata embriona koji se meri ultrazvučnim pregledom od 11-13,6 nedelja gestacije što su pacijentkinje koje su i bile u našoj studiji bio je 1,43mm (raspon 0,80-2,30). U analiziranom uzorku trudnica korišćenjem kolor doplera (CD-a) smo određivali vrednost Pi (pulsatilnog) indeksa, protoka kroz Duktus venosus (DV) koji predstavlja krvni sud koji povezuje pupčanu venu i desnu pretkomoru fetalnog srca, koja je iznosio 1,27 (raspon 0,93-2,06). Broj fetusa sa srčanim manama bio je 3 (2,21%) dok je bez srčane mane bilo 133 fetusa. Prema proceni faktora rizika za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca, a na osnovu anamnističkih podataka i uvida u stanje pacijenata sve pacijentkinje smo svrstali u grupu niskorizičnih pacijenata i visokorizičnih pacijenata za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca. Na osnovu te podele u našoj

studiji od 136 pacijentkinja sa uspešno urađenim pregledom fetalnog srca, grupi niskorizičnih pacijenata pripadale su 133 pacijentkinje (76%) dok je u grupi visokorizičnih pacijenata bilo 33 pacijentkinje (24%).

Ultrazvučni pregledi fetalnog srca su rađeni u sklopu redovnog skrininga prvog trimestra za postojanje hromozomskih anomalija ploda (Double testa). Korišćen je isti protokol koji se koristi u drugom i trećem trimestru trudnoće uz korišćenje kolor-dopler (CD) mapiranja radi morfološke evaluacije četvorošupljinskog preseka i velikih krvnih sudova. U najvećem broju slučajeva smo bili u mogućnosti da vizuelizujemo sledeće anatomske strukture koristeći sivu skalu, 2D (dvodimenzionalni prikaz) prikaz i CD modove: četvorošupljinski presek, poziciju ascendentne aorte (LVOT), descendantnu aortu, veličinu srca, kardijalni aksis, dve podjednake veličine pretkomore, poziciju desne i leve komore, poziciju atrioventrikularnih valvula, ukrštanje dve velike arterije, prikaz tri krvna suda fetalnog srca (3VV), i tri krvna suda i traheja prikaz (3VT), dve velike arterije približno podjednake veličine, V konfiguraciju i približno podjednake veličine aortnog i duktalnog luka, aortni i duktalni luk u sagitalnom prikazu, DV (Duktus venozus) Doppler, dijastolno punjenje leve komore, isključivanje trikuspidne regurgitacije i anterogradni protok u obe grane.

Četvorošupljinski presek fetalnog srca dobijen je u svim pregledima i svi parametri su prikazani u 122 (89,7%) pacijentkinja bez srčane mane ploda. Uz CD (Color Doppler) prikaz situsa srčanih šupljina fetalnog srca je bio dostupan kod 129 (94,9%) pacijentkinja dok je bez upotrebe CD-a prikaz situsa šupljina fetalnog srca bio moguć kod 89 (65,4%) pacijentkinja. Protok kroz DV-duktus venozus fetusa je bio dostupan u 121 (89,0%) pacijentkinja, dok je prikaz end - dijastolnog punjenja leve komore fetalnog srca bio moguć u 132 (97,1%) slučajeva. Prikaz velikih krvnih sudova fetalnog srca na 3VV (plućna arterija, aorta, vena kava superior) i 3VT (plućna arterija, aorta, vena kava superior i traheja) preseku smo mogli vizuelizovati u 130 (95,6%) slučajeva, dok B znak u pregledu fetalnog srca (prava linija pulmonalne arterije okružena aortnim lukom), V znak na pregledu fetalnog srca (konekcija aorte i duktus arteriosusa) i znak X (ukrštanje glavne pulmonalne arterije sa aortom) je viđeno u 128 (94,1%) pregleda fetalnog srca. Duktalni i aortni luk fetalnog srca su viđeni u 121 (89,0%) i 124 (91,2%), a anterogradni protok na CD-u obe grane u 129 (94,9%) slučajeva.

Od ukupno tri fetusa sa srčanim manama koje smo registrovali, kod dva fetusa registrovana je hipoplazija levog srca, a kod jednog stenoza aorte. U slučajevima abnormalnog ultrazvučnog

nalaza kariotipizacija je savetovana radi genetske analize zajedno sa genetskim savetovanjem pre odluke o prekidu trudnoće.

Pacijentkinja sa stenozom aorte pripadala je grupi niskorizičnih pacijenata dok su obe pacijentkinje sa hipoplazijom levog srca pripadale grupi visokorizičnih pacijenata za postojanje srčanih mana. Jedan fetus sa registrovanom hipoplazijom levog srca imao je i Sy Down (trizomija 21 para hromozoma) koja je utvrđena kariotipizacijom ploda.

Pacijentkinje sa odstupanjem od normalnog nalaza prezentovane su Konzilijumu za anomalije KGA KCS koji je nakon uvida u stanje ploda i nalaza na fetalnom srcu, upoznavao pacijentkinju sa prognozom i ishodom trudnoće. Na osnovu ovih informacija donošena je odluka o daljem tretmanu u trudnoći. Detaljno je praćen tok i ishod ovih trudnoća, pojava maternalnih i fetalnih komplikacija kao i neonatalna patologija.

U našem istraživanju je dokazana povezanost ultrazvučno registrovanih anomalija fetalnog srca prvog i ranog drugog trimestra i hromozomskih anomalija ploda. Prikazana je i mogućnost adekvatnog pregleda fetalnog srca u ranjoj gestacionoj starosti - prvi i rani drugi trimester 11-13,6 gestacionih nedelja.

### C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ovog istraživanja su najvećim delom u skladu sa rezultatima radova drugih autora koji se bave ultrazvučnim pregledima fetalnog srca prvog i ranog drugog trimestra trudnoće. U našoj studiji od 136 pacijentkinja kojima je obavljen pregled fetalnog srca u prvom i ranom drugom trimestru trudnoće 11-13,6 nedelja gestacije otkrivene su 3 anomalije fetalnog srca (2%), dijagnostikovan jedan fetus (1%) sa anomalijom fetalnog srca u grupi niskorizičnih pacijenata za postojanje anomalija fetalnog srca, dok su u visokorizičnoj grupi pacijentkinja za postojanje srčanih anomalija registrovana dva fetusa sa anomalijama fetalnog srca (6%).

Procenat kongenitalnih anomalija fetalnog srca je opravdano i očekivano veći u grupi visoko rizičnih trudnica za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca 6%. Ovako visoka incidenca anomalija fetalnog srca indikuje obaveznu fetalne ehokardiografije u svih trudnica bez obzira na nivo rizika za postojanje kongenitalnih anomalija fetalnog srca. Kod svih registrovanih anomalija fetalnog srca nismo registrovali povišenu vrednost nuhalnog nabora kao specifičnog markera u otkrivanju hromozomskih anomalija, dok smo u jednom slučaju registrovali prisustvo

trikuspidne regurgitacije. Kod jedne pacijentkinje (33,3%) od 3 pacijentkinje sa registrovanim anomalijama fetalnog srca, registrovan je povišen Pi index protoka u Duktus venosusu (DV) iznad 2. Ova pacijentkinja je pripadala grupi sa povišenim rizikom za postojanje kongenitalnih anomalija srca, pri čemu kod nje nije otkrivena udružena hromozomska anomalija nakon kariotipizacije ploda. Kod obe pacijentkinje iz grupe visokog rizika za anomalije fetalnog srca trudnoća je komplikovana gestacionim dijabetesom. Sa druge strane, značaj fetalne ehokardiografije leži u činjenici da je 1/3 fetusa sa kongenitalnim anomalijama fetalnog srca 33,3% udružena sa postojanjem hromozomskih anomalija što korespondira sa podacima devet studija izloženih između 1991. i 2008. godine De Vore G.R. i saradnika.

Naveden procenat fetusa sa anomalijama je veći nego literarno naveden od strane Bronsthtein M. I saradnika, što se može objasniti većom prosečnom životnom dobi trudnica koja je u našoj studiji bila 31,2 godina kao i pregledom u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCS.

U našoj studiji pregled fetalnog srca nije bio moguć u 6,2% slučajeva. U poređenju sa rezultatima Persico i saradnika, koji su koristili sondu 4-8 MHz te nisu uspeli obaviti pregled u 15% fetusa. Rizzo i saradnici ostvarili su uspešnost pregleda srca fetusa 92,4% korišćenjem sonde 4-8 MHz u gestacionoj starosti od 18-24 n.g. Turan i saradnici, koristeći istu sondu i ultrazvučni aparat su ostvarili uspešnost pregleda od 85% ali mnogo ranije, sugerujući da starost trudnoće u kojoj se izvode pregledi ne umanjuje uspešnost ostvarenih pregleda fetalnog srca.

Koristili smo transabdominalni pristup u najvećem broju slučajeva. Transvaginalne sonde imaju nižu frekvencu i niži opseg frekvenci te omogućavaju slabiju rezoluciju nego transabdominalne i linearne sonde. Linearne sonde omogućavaju bolju vizuelizaciju fetalnih struktura uz napred navedena ograničenja udaljenosti fetalnog srca od prednjeg trbušnog zida majke pri čemu se naše iskustvo razlikuje od Ebrashy i saradnika. Koristeći transvaginalnu sondu bili smo u mogućnosti da obavimo pregled fetalnog srca u 30% slučajeva u poređenju sa 75% transabdominalnom sondom. Fetalne ehokardiografske studije u 11-13,6 nedelja gestacije uglavnom su bazirane na transabdominalnom pristupu što su prikazali u svojim istraživanjima Carvalcho JS i saradnici i Becker R i saradnici.

Širokofrekfentna /broadband/ tehnologija omogućava nam da ostvarimo konstantu kvaliteta slike na distanci od 1 – 7 cm bez nepoželjnih uticaja od fetalne pozicije koja je uslovljena pokretima

ploda i BMI indexom pacijentkinje, a što rezultira skraćenjem trajanja pregleda fetalnog srca. Pregled je trajao oko 2 min u slučajevima normalne anatomije fetalnog srca, značajno duže trajanje pregleda duže od 10 minuta je potrebno za pregled fetalnog srca uz merenje NT (nuhalne translucence) linearnom sondom.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Dmitrovic A, Jeremic K, Babic UM, Perovic M, Mihailovic T, Opric D, Zecevic N, Gojnić-Dugalić M.** Early fetal heart ultrasonography as additional indicator for chromosomopathies. Clin Exp Obstet Gynecol 2016;43:245-9.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija "Procena efektivnosti fetalne ehokardiografije prvog i ranog drugog trimestral trudnoće u otkrivanju urođenih srčanih mana" dr Aleksandra Dmitrovića predstavlja originalan naučni doprinos u mogućem predviđanju i pravovremenom otkrivanju fetalnog morbiditeta, na osnovu ultrazvučnog pregleda fetalnog srca sprovedenom u prvom i ranom drugom trimestru graviditeta. Na taj način se na osnovu ultrazvučnog nalaza, procene anatomije i funkcije fetalnog srca mogu registrovati srčane mane, proceniti dalja prognoza fetusa antenatalna i postnatalna, a na osnovu nje informisati roditelji o toku i ishodu takvih trudnoća. Naprekom ultrazvučne tehnologije mogućnost detekcije anomalija fetusa se pomera u raniju getsacionu starost trudnoće, što olakšava donošenje adekvatnih odluka o mogućoj korekciji registrovanih anomalija, predočavanju udaljene prognoze anomalije fetusa roditeljima, blagovremenom informisanju pedijatara i ostalih specijalnosti koje su neophodne u lečenju fetusa odnosno neonatusa. Značaj je utoliko veći što se u značajnom postotku fetusa sa srčanim anomalijama registruju i pridružene hromozomske anomalije te nam ovaj vid pregleda omogućava lakše kao i ranije otkrivanje hromozomopatija, a sve u cilju rađanja zdravog potomstva što se nameće kao osnovni zadatak savremene perinatalne medicine.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan aktuelan 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 Aleksandra Dmitrovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademске titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu 8.7. 2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Jurišić

Prof. dr Biljana Kastratović Kotlica

Prof. dr Nemanja Milinčić

Mentor:

Prof. dr Miroslava Gojnić-Dugalić