

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

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

„Interval predviđanja u meta-analizi procene ranog aterosklerotskog opterećenja žena sa preeklampsijom“

kandidata Jelene Milin-Lazović, zaposlene na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Mentor je prof. dr Nataša Milić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dejana Stanisavljević, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandar Stefanović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Garović, Division of Nephrology and Hypertension, Department of Obstetrics and Gynecology, Mayo Clinic, Rochester, USA

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 Jelene Milin Lazović napisana je na ukupno 71 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci, literatura i prilozi. U disertaciji se nalazi ukupno 10 tabela i 5 grafikona. Doktorska

disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji, biografiju kandidata, kao i izjave o autorstvu.

U **uvodu** je istaknut značaj preeklampsije kao jednog od vodećih uzroka fetalnog i maternalnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Ukazano je na postojanje povećanog rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod žena sa preeklampsijom u ličnoj anamnezi. Preeklampsija i aterosklerotska kardiovaskularna bolest imaju zajedničke faktore rizika, kao što su gojaznost, dislipidemija i insulinska rezistencija. Najteže komplikacije preeklampsije uključuju one koje se tipično viđaju u ishemijskoj bolesti srca, moždanom udaru, i srčanoj slabosti. Obzirom da kardiovaskularne komplikacije ne nastaju kod svih žena sa preeklampsijom, i da ne postoji pouzdan dijagnostički metod koji bi omogućio ranu stratifikaciju žena pod rizikom, ukazano je na potencijalnu mogućnost korišćenja neinvazivne metode određivanja debljine intima-medija kompleksa karotidnih arterija (CIMT engl. *Carotid intima-media thickness*) u proceni prisustva ranog stadijuma ateroskleroze. Dosadašnja literatura, međutim, pruža protivrečne dokaze o udruženosti preeklampsije i povećane debljine intima-medija kompleksa karotidnih arterija u vreme i nakon preeklampsije.

Ciljevi rada su precizno i jasno definisani. Ciljevi rada su: 1) sprovesti sistematski pregled literature i meta-analizu studija u kojima je korišćeno merenje intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji kod žena koje su imale preeklampsiju u poređenju sa normotenzivnom trudnoćom u cilju utvrđivanja razlike u debljini intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji i 2) odrediti interval predviđanja za meta-analizu studija u kojima je merena debljina intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji kod žena koje su imale preeklampsiju u poređenju sa normotenzivnom trudnoćom kako bi se utvrdila pouzdana mera očekivanog efekta merenja intima-medija kompleksa karotidne arterije u preeklampsiji.

U poglavlju **materijal i metode** detaljno je prikazana metodologija sprovođenja sistematskog pregleda literature, meta-analize i proračuna intervala predviđanja. Sistematski pregled literature sproveden je u skladu sa PRISMA protokolom za sprovođenje opservacionih studija. Pretražene su sledeće elektronske baze podataka: *PubMed*, *EMBASE* i *Web of Science*. Pretraživanje je sprovedeno bez ograničenja u odnosu na jezik na kom je publikacija objavljena, kao i na status publikacije (apstakt, tekst u celosti). Pretražene su reference izdvojenih publikacija tokom elektronske pretrage kako bi se pronašlo još publikacija od mogućeg značaja (sekundarni izvori). U pregled su uključene studije koje su ispitivale debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije kod žena sa preeklampsijom i normotenzivnom

trudnoćom, u vreme preeklampsije, kao i u prvoj deceniji nakon trudnoće komplikovane preeklampsijom. Izdvojene su sledeće karakteristike odabranih studija: 1) dizajn studije, 2) kriterijumi za uključenje i isključenje u studiju, 3) kriterijumi za dijagnozu preeklampsije, 4) vremenski period u kome je merena debljina intima-medija kompleksa karotidne arterije i 5) metodologija merenja debljine intima-medija kompleksa u ispitivanoj populaciji. U cilju kvantifikacije veličine razlike debljine intima-medija kompleksa između žena sa preeklampsijom i normotenzivnom trudnoćom korišćen je metod izračunavanja standardizovane prosečne razlike. Za prikazivanje standardizovane prosečne razlike debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije u vreme preeklampsije, kao i u periodu nakon preeklampsije korišćen je grafički prikaz *forest plot*. Za izračunavanje zbirnog efekta u meta-analizi, kao i intervala predviđanja korišćena je funkcija *metacont* iz paketa *meta* za programski jezik R.

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 144 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Prema kriterijumima za uključivanje, primenom strategije pretraživanja elektronskih baza podataka, kao i pretraživanjem dodatnih izvora identifikovane su 234 potencijalno relevantne publikacije. Na osnovu čitanja naslova i sažetaka isključeno je 158 publikacija (publikacije koje nisu originalno istraživanje, ne uključuju neinvazivni vaskularni test ili ne uključuju žene sa hipertenzijom u trudnoći). Nakon početnog pregleda naslova i sažetaka došlo se do 76 jedinstvenih citata. Nakon čitanja članaka u punom tekstu, identifikovane su 22 studije koje su uključene u sistematski pregled (kvalitativna sinteza), dok je 14 studija uključeno u meta-analizu (kvantitativna sinteza). Od četrnaest studija uključenih u meta analizu sedam publikacija je ispitivalo debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije u vreme preeklampsije, dok je 10 studija ispitivalo debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije

u periodu do 10 g nakon preeklampsije. Tri studije su obuhvatile merenja u oba vremenska perioda.

Zbirni efekat meta-analize ukazao je na značajno veću debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije kod žena sa preeklampsijom u trenutku postavljanja dijagnoze (SMD, 1.10 (95% CI, 0.73–1.48) u poređenju sa normotenzivnim ženama. U analizi senzitivnosti zbirni efekat je ostao statistički značajan i nakon: uključenja studija u kojima su medijana i interkvartilni opseg korišćeni za prikazivanje rezultata (SMD, 0.89 (95% CI, 0.50–1.28; $p < 0.001$), isključenja studija koje su obuhvatile i žene sa hroničnom hipertenzijom (SMD, 1.50 (95% CI, 0.73–2.26); $p < 0.001$), uključenja studija sa blažom i težom formom preeklampsije (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40); $p < 0.001$) i isključenja studija koje su objavljene u formi sažetka (SMD, 1.22 (95% CI, 0.77–1.66); $p < 0.001$). Takođe, zbirni efekat meta-analize potvrdio je i značajno veću debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije kod žena sa istorijom preeklampsije u prvoj postpartalnoj deceniji (SMD, 0.58 (95% CI, 0.36–0.79)) u poređenju sa ženama sa normotenzivnom trudnoćom. U analizi senzitivnosti zbirni efekat je ostao statistički značajan i nakon: uključenja studija u kojima su medijana i interkvartilni opsegom korišćeni za prikazivanje rezultata (SMD, 0.40 (95% CI, 0.15–0.64; $p = 0.002$), isključenja studija koje su obuhvatile i žene sa hroničnom hipertenzijom (SMD, 0.53 (95% CI, 0.24–0.81; $p < 0.001$), uključenjem studija sa blažom i težom formom preeklampsije (SMD, 0.97 (95% CI, 0.55–1.40); $p < 0.001$), isključenja studija koje su objavljene u formi sažetka (SMD, 0.67 (95% CI, 0.39–0.94); $p < 0.001$)) i nakon zamene rezultata jedne studije sa rezultatima praćenja iste studije (SMD, 0.57 (95% CI, 0.35–0.79); $p < 0.001$). Opseg intervala predviđanja za debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije u vreme preeklampsije kretao se od 0.092 do 2.114 mm, dok je za prvu deceniju nakon porođaja procenjen na interval od 0.029 do 1.126 mm. Navedeni intervali predviđanja prikazuju opseg pravog efekta očekivanog u studijama koje ispituju debljinu intima-medija kompleksa karotidne arterije u preeklampsiji. Rezultati ove doktorske disertacije sugerišu ulogu aterosklerotskog procesa kao jednog od mehanizama udruženog sa razvojem preeklampsije, i predstavljaju osnovu za sprovođenje prospektivnih studija adekvatne statističke moći kako bi se validirala uloga merenja debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije u proceni rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti za vreme i nakon trudnoće.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U doktorskoj disertaciji su adekvatno prodiskutovani dobijeni rezultati u odnosu na objavljenu literaturu. Novija literatura u ovoj oblasti ukazuje da posledice preeklampsije nisu ograničene samo na period trudnoće. Više studija je pokazalo vezu između preeklampsije i razvoja kardiovaskularnih bolesti. Takođe, prikazana je endotelna disfunkcija kao jedan od mogućih mehanizama razvoja kardiovaskularnih bolesti kod žena sa preeklampsijom. Osim povećanog kardiovaskularnog rizika, istaknuta je i povezanost preeklampsije sa pojavom insulinske rezistencije, dijabetesa i razvoja cerebrovaskularne bolesti nakon preeklampsije.

Aktuelni vodiči za procenu kardiovaskularnog rizika ne podržavaju rutinsko merenje debljine intima-medija kompleksa karotidne arterije u opštoj populaciji. Ove preporuke proizilaze iz dostupnih dokaza da uključenje debljine intima-medija kompleksa Framigramskom skorom minimalno doprinosi proceni 10-ogodišnjeg rizika za pojavu prvog kardiovaskularnog događaja u opštoj populaciji. Međutim, novije studije prikazuju značajan doprinos merenja debljine intima-medija kompleksa u proceni rizika za odabrane subpopulacije pacijenata. Meta-analize sprovedene na populacijama pacijenata sa antifosfolipidnim sindromom, dijabetesom tip 1 i sistemskim lupusom eritematosusom pokazuju da merenje debljine intima-medija kompleksa može poslužiti kao dobar marker kardiovaskularnog rizika. Rezultati meta-analize sprovedene u doktorskoj disertaciji na studijama sprovedenim u vreme preeklampsije sugerišu da je aterosklerotsko opterećenje prisutno već u vreme preeklampsije i da može biti još jedan od mehanizama koji doprinosi razvoju ateroskleroze kod žena sa preeklampsijom. Ovakav proaterosklerotski milje može doprineti nastanku kardiovaskularnih komplikacija i u periodu nakon trudnoće komplikovane preeklampsijom.

Takođe, istaknuto je da metodologija merenja debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji nije bila konzistentna u prethodno publikovanim studijama. Prema podacima studije iz 2015. godine vrednosti debljine intima-medija kompleksa koje se smatraju gornjom referentnom granicom za populaciju žena od 18-29 i 30-39 godina iznose 0.47 mm i 0.59 mm. Vrednosti pojedinačnih studija obuhvaćenih meta-analizom, u grupi žena sa preeklampsijom, su bile preko 0.6 u dve studije, od 0.5-0.6 mm u 3 studije, a u dve studije vrednosti su bile <0.5 mm, dok su u svih 7 studija u kontrolnoj grupi žena bile <0.5 mm. Za vremenski period do 10 g nakon preeklampsije vrednosti debljine intima-medija kompleksa su bile 0.5-0.6 mm u 6 studija, preko 0.6 u 3 studije, dok je u jednoj studiji vrednost bila <0.5mm. Vrednosti debljine intima-medija kompleksa u kontrolnoj grupi žena u 5 studija su bile <0.5 mm, 3 studije su

imale vrednosti od 0.5-0.6, dok su u dve studije vrednosti bile >0.6 mm. Manja prosečna standardizovana razlika u debljini intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji između žena koje su imale preeklampsiju i kontrolne grupe u periodu nakon deset godina od trudnoće prodiskutovana je adekvatno u pogledu različitog dizajna uključenih studija u meta-analizu. Obzirom da u studijama sa meta-analizom postoje velike varijacije u snazi procenjivanog efekta i da je heterogenost izraženija u meta-analizama koje uključuju studije sa malim uzorcima, često se dovodi u pitanje pouzdanost dobijenih rezultata. Kao bi se olakšala klinička interpretacija zbirnih efekata dobijenih u meta-analizi izračunati su intervali predviđanja za procenu pravog efekta koji se može očekivati u populaciji i prodiskutovani u odnosu na rezultate prethodnih istraživanja. Takođe, detaljno su prodiskutivane metode grafičkog prikazivanja intervala predviđanja u cilju adekvatne prezentacije dobijenih rezultata.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Milic NM, Milin-Lazovic J, Weissgerber TL, Trajkovic G, White WM, Garovic VD. Preclinical atherosclerosis at the time of pre-eclamptic pregnancy and up to 10 years postpartum: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(1):110-115.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Interval predviđanja u meta-analizi procene ranog aterosklerotskog opterećenja žena sa preeklampsijom“ Jelene Milin-Lazović predstavlja originalni naučni doprinos u sagledavanju značaja merenja debljine intima-medija kompleksa u karotidnoj arteriji kod žena sa preeklampsijom u cilju identifikacije žena pod rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

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 Jelene Milin-Lazović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, _____

Članovi Komisije:

Prof. dr Dejana Stanisavljević

Prof.dr Aleksandar Stefanović

Prof. dr Vesna Garović

Mentor:

Prof. dr Nataša Milić
