

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03.2016. godine, broj 5940/3, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Značaj hemodinamskih i biohemijskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za nastanak komplikacija poremećaja placentacije”

kandidata mr dr Relje Lukića, zaposlenog u GAK Narodni Front, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, kao lekar specijalista ginekologije i akušerstva. Mentor je Prof. dr Milan Đukić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Darko Plećaš, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Željko Miković, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. Dr Mirjana Bogavac, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta 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 sci Relje Lukića napisana je na 151 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i

literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 42 grafikona, 39 tabela i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na engleskom i srpskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su pregledno izložena postojeća znanja o poremećaju placentacije u trudnoći i komplikacijama koje iz tog poremećaja mogu nastati. Detaljno je objašnjena patogeneza poremećaja placentacije i navedeni su i objašnjeni faktori koji utiču na ovu pojavu. U pojedinačnim podpoglavljima objašnjen je mehanizam nastanka komplikacija poremećaja placentacije i to preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda, abrupcije placente i intrauterusne smrti ploda, a takođe su objašnjeni faktori rizika za pojavu i faktori koji utiču na smanjenje rizika za njihovu pojavu. Jasno su definisani dijagnostički kriterijumi i komplikacije koje proizilaze iz ovih stanja. Poseban osvrt dat je na ulogu biohemijskih i hemodinamskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće koji se mogu koristiti u proceni rizika za kasniji nastanak komplikacija poremećaja placentacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ispitivanju biohemijskih (free- β HCG i PAPP-A) i hemodinamskih (Dopler PI uteroplacentne cirkulacije) pokazatelja prvog trimestra trudnoće i proceni značaja njihove pojedinačne i kombinovane upotrebe u cilju procene rizika za pojavu komplikacija poremećaja placentacije i to preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda, abrupcije placente i intrauterusne smrti ploda.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje prospektivna studija praćenja jednoplodnih trudnoća sprovedena u vremenskom intervalu od 01.03.2013. godine do 31.12.2014. godine u ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Istraživanje je obuhvatilo trudnice sa, u trenutku uključivanja u studiju, potvrđenom fiziološkom trudnoćom koje su ispunjavale prethodno definisane kriterijume za uključivanje u istraživanje. Detaljno je opisana metodologija prikupljanja podataka, kao i statističke metode obrade tih podataka. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa važećim etičkim principima.

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 163 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji značajna povezanost biohemijuskog pokazatelja PAPP-A prvog trimestra trudnoće i Doplerskog hemodinamskog pokazatelja PI uteroplacentne cirkulacije prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za pojavu komplikacija poremećaja placentacije i to preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i abrupcije placente, dok za pojavu intrauterusne smrti ploda nije postojao minimum broja ishoda neophodan za statističku analizu.

Analizirani rezultati pokazuju da snižena serumska vrednost biohemijuskog pokazatelja PAPP-A i povišena vrednost hemodinamskog pokazatelja otpora u uteroplacentnoj cirkulaciji PI, ispitivani u prvom trimestru trudnoće, ostvaruju značajnu prediktivnu moć u proceni relativnog rizika za pojavu preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i abrupcije placente. Pojedinačne kategorijalne vrednosti $PAPP-A \leq 0.52$ MoM-a i $PI \geq 2.52$ prvog trimestra trudnoće, što su u ovoj studiji literaturno preuzete granične vrednosti posmatranih parametara za procenu relativnog rizika, višestruko povećavaju relativni rizik za pojavu posmatranih ishoda ostvarujući zadovoljavajuću dijagnostičku moć/tačnost primene modela.

Istovremeno je pokazano da kombinovani prediktivni model, koji podrazumeva istovremeno prisustvo biohemijuskog parametra $PAPP-A \leq 0.52$ i hemodinamskog parametra $PI \geq 2.52$ u prvom trimestru trudnoće, takođe ostvaruje značajnu prediktivnu moć i višestruko povećava relativni rizik za pojavu preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i abrupcije placente, uz dodatno značajno povećavanje dijagnostičke moći/tačnosti i povećanje pozdanosti primene modela.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da ne postoji značajna povezanost vrednosti biohemijuskog pokazatelja free- β HCG prvog trimestra trudnoće i pojave posmatranih

komplikacija poremećaja placentacije, kao i da upotrebna vrednost ovog pokazatelja u proceni rizika nije značajna niti u pojedinačnom niti u kombinovanim prediktivnim modelima.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati su u skladu sa aktuelnim rezultatima većine autora koji su ispitivali mogući uticaj biohemijskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće PAPP-A i free- β HCG i hemodinamskog pokazatelja otpora PI uteroplacentne cirkulacije prvog trimestra trudnoće, u proceni rizika za naknadnu pojavu komplikacija poremećaja placentacije.

Jedna od prvih studija koja je ispitivala ovaj uticaj je pokazala da je niska serumska vrednost PAPP-A ispod desetog percentila u prvom trimestru trudnoće, predstavlja značajan pokazatelj naknadnog razvoja preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije (Ong i sar., 2000). Velika multicentična studija iz 2004. godine pokazuje da trudnice sa niskim serumskim vrednostima PAPP-A u prvom trimestru trudnoće imaju značajno veći relativni rizik za pojavu komplikacija poremećaja placentacije, ukazujući da je stepen razvijene kliničke slike preeklampsije obrnuto proporcionalan vrednostima ispitivanog biohemijskog pokazatelja (Dugoff i sar., 2004). Drugi autori, ispitujući prediktivnu moć PAPP-A u prvom trimestru trudnoće, navode višestruko povećanje relativnog rizika za pojavu preeklampsije kada su vrednosti PAPP-A ≤ 0.42 MoM-a, što je studijom definisana vrednost petog percentila (Spencer i sar., 2008). Isti autori, u jednom posebnom istraživanju su pokazali da postoji statistički značajna povezanost serumskih vrednosti PAPP-A ispod petog percentila u prvom trimestru trudnoće i intrauterusnog zastoja u rastu ploda (Spencer i sar., 2008). Pored toga, Gagnon i saradnici pokazuju da niska serumska vrednost PAPP-A ≤ 0.4 MoM-a povećava relativni rizik za pojavu nekih neželjenih ishoda u trudnoći, uključujući intrauterusni zastoj u rastu ploda i preeklampsiju (Gagnon i sar., 2008). Analizom rezultata svojih istraživanja sličan stav zauzimaju Poon i saradnici, kao i Goetzinger i saradnici (Poon i sar., 2009; Goetzinger i sar., 2010). Studija Rante i saradnika pokazuje uticaj kategorijalno niske vrednosti PAPP-A u

prvom trimestru trudnoće na povećanje relativnog rizika za pojavu abrupcije placente u trudnoći od skoro 2 puta u odnosu na kontrolnu grupu (Ranta i sar., 2011). Najnovije istraživanje dovodi u vezu vrednost PAPP-A ispod petog percentila u prvom trimestru trudnoće sa kasnijim nepovoljnim ishodom u trudnoći uključujući i pojavu abrupcije placente kao neposrednim uzrokom intrauterusne smrti ploda (Conde-Agudelo i sar., 2015).

Za razliku od rezultata prikazanih u ovoj disertaciji, pojedini autori u svojim istraživanjima ne pronalaze značajnu prediktivnost serumskog PAPP-A prvog trimestra trudnoće za pojavu komplikacija poremećaja placentacije. Saruhan i saradnici ne pokazuju značajnu povezanost vrednosti PAPP-A ispod desetog percentile u prvom trimestru trudnoće sa pojavom intrauterusnog zastoja u rastu ploda i preeklampsije (Sarihan i sar., 2012). Drugi autori pokazuju nezadovoljavajuću prediktivnu moć analiziranog PAPP-A ispod petog percentila za pojavu komplikacija poremećaja placentacije (Van Ravenswaaij i sar., 2011).

Rezultati ove studije u delu koji analizira prediktivni potencijal povišene vrednosti PI uteroplacentne cirkulacije prvog trimestra trudnoće su u korelaciji sa rezultatima većine drugih autora. Tako, značajnu prediktivnost i dijagnostičku tačnost upotrebe PI prvog trimestra trudnoće u predikciji preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije pokazuje studija koja predlaže uvođenje ovog pokazatelja prvog trimestra trudnoće u skrining model (Papageorghiu i sar., 2004). Pilalis i saradnici pokazuju višestruko povećanje relativnog rizika za pojavu preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i abrupcije placente za vrednosti $PI \geq 2.52$ u prvom trimestru trudnoće (Pilalis i sar., 2007), što je ujedno i upotrebljena granična vrednost za procenu rizika u ovom istraživanju. Veći broj autora pokazuje da povišena vrednost PI uteroplacentne cirkulacije prvog trimestra trudnoće ostvaruje značajan uticaj na pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije (Poon i Nicolaides, 2009; Akolekar i sar., 2011). Wright i saradnici pokazuju statistički značajnu negativnu linearnu korelaciju povišene vrednosti PI u prvom trimestru trudnoće sa vremenom pojave terminacije trudnoće uslovljenu pojavom komplikacija poremećene placentacije (Wright, 2012).

Najnovije studije definišu hemodinamski pokazatelj PI prvog trimestra i biohemijski pokazatelj prvog trimestra trudnoće PAPP-A kao značajne parameter u kombinovanim prediktivnim modelima za pojavu preeklampsije i drugih komplikacija poremećaja placentacije (Poon i sar., 2014), što je u značajnoj korelaciji sa rezultatima prikazanim u ovoj disertaciji.

Izuzev rezultata Onga i saradnika iz 2000. godine, koji pokazuju mogući uticaj niske vrednosti serumskog free- β HCG prvog trimestra trudnoće na pojavu hipertenzivnog sindroma u trudnoći (Ong i sar., 2000), većina autora ukazuje u svojim istraživanjima na nepostojanje korelacije između ovog biohemijskog pokazatelja prvog trimestra trudnoće i pojave komplikacija poremećaja placentacije (Dugoff i sar., 2004; Campbell i sar., 2006; Goetzinger i sar., 2011). Kao i većina dostupnih istraživanja i rezultati ove studije pokazuju da ne postoji statistički značajna povezanost biohemijskog pokazatelja free- β HCG na pojavu preeklampsije, intrauterusnog zastoja u rastu ploda i abrupcije placente.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Relja Lukić**, Milan Đukić, Ivan Soldatović, Nataša Karadžov Orlić, Daniela Ardalić, , Gordana Dragović, Željko Miković. "PREDICTION OF PREECLAMPSIA USING EXTREME FIRST TRIMESTER PAPP-A, FREE BHCG AND UTERINE ARTERY DOPPLER IN RESOURCE LIMITED SETTINGS". (rad je prihvaćen za publikovanje dana 25.01.2016. godine u Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **“Značaj hemodinamskih i biohemijskih pokazatelja prvog trimestra trudnoće u proceni rizika za nastanak komplikacija poremećaja placentacije”** dr Relje Lukića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mogućnosti predviđanja pojave klinički važnih stanja u perinatologiji, kao što su preeklampsija, intrauterusni zastoj u rastu ploda i abrupcija placente, analizom pokazatelja dostupnim već u ranoj trudnoći. Mogućnost primene rezultata ovog istraživanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi daje poseban

značaj ovom naučnom radu, a rezultati predstavljene doktorske disertacije mogu biti od upotrebne vrednosti u razvoju ne samo novih terapijskih pristupa, već i u postavljanju značajnih preventivnih modela.

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 Relje Lukića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 25.03.2016. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Darko Plećaš

Prof. dr Željko Miković

Prof. dr Mirjana Bogavac

Mentor:

Prof. dr Milan Đukić
