

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Izveštaj o ispunjenosti uslova i ocena opravdanosti predloga teme za izradu doktorske disertacije

Kandidat: Dr. Milan Perović mr sci med
"Dijagnostički značaj ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica"

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu od 22. 12. 2012. godine imenovana je Komisija za ocenu podobnosti prijavljene doktorske disertacije
"Dijagnostički značaj ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica" kandidata
dr. Milana Perovića, u sastavu:

1. Prof. dr Miroslava Pervulov
2. Doc. dr Aleksandra Jotić
3. Prof. dr Atanasije Marković, profesor u penziji

Mentor: Doc. dr Miroslava Gojnić Dugalić

Komentor:

Na osnovu analize priložene dokumentacije u vezi sa temom predložene doktorske disertacije, nakon razgovora sa kandidatom, a prema kriterijumima za procenu podobnosti teme, članovi Komisije podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Podaci o kandidatu:

Mr sci med.dr Milan Perović rođen 1974. godine, Medicinski fakultet u Beogradu je upisao 1993. godine i završio ga 1999. godine sa prosečnom ocenom 9,80. Tokom studija bio je demonstrator na predmetu „Histologija sa embriologijom“. Prvi radni odnos zasniva na Medicinskom fakultetu u Beogradu, kao stažer i nosilac „Dekanovog staža“. Godine 2000. polaže državni ispit i zasniva radni odnos u Kliničko-bolničkom centru „Zemun“-Beograd, u kome i danas radi. Iste godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu započinje specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva, koju završava 2004. godine i polaže specijalistički ispit sa odlikom. Magistarske studije iz Humane reprodukcije, upisane 2000.godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu završava odbranom magistarske teze „*Mesto vidoendoskopije u dijagnostici endometrioze u odnosu na neinvazivne dijagnostičke procedure*“ 08.03.2006.godine. Klinički trening iz ehokardiografije završio je 1999.godine u *Hospital de Clinicas, Parana University, Brazil*, 1999.godine. Kurs "Prevencija vertikalne transmisije HIV-a" završio je 2005. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu, gde je 2006. godine završio i "Školu za ultrazvuk u ginekologiji, perinatologiji i reproduktivnoj medicini". Godine 2006. završava kurs "Congenital Anomalies in Gynaecology, Reproductive and Perinatal Medicine" Inter-University School of Medical Ultrasound "Ian Donald". Intenzivni kurs "Congenital anomalies and fetal echocardiography" u organizaciji *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* je završio 2008. godine u Londonu. Na *Imperial College-u u Londonu* završio je 2008. godine "Masterclass in Fetal Cardiology", a 2009. godine "Course in Fetal Medicine" i "Advanced course in fetal echocardiography". Praksu je obavio u *National Heart and Lung Institute, Institute for Reproductive and Developmental Biology, Royal Brompton Hospital, Centre for Fetal and Maternal Care at Queen Charlotte's and Chelsea Hospital* u Londonu. Tamo je ovladao veštinama i znanjima ekspertnog akušerskog ultrazvučnog pregleda i fetalne ehokardiografije, koje primenjuje u instituciji u kojoj radi. Trening iz videoendoskopskih procedura u ginekologiji završio je na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. Školske 2010/2011. godine upisao je subspecijalizaciju iz steriliteta i fertiliteta na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Stručne i naučne radove je predočavao u vidu oralnih prezentacija na svetskim kongresima. Objavljivao je radove u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current Contents, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded, Meline-u. Recenzent je međunarodnog časopisa "Microscopy and Microanalysis", indeksiranom u Current Contents i međunarodnog časopisa "Psychiatria Danubina", indeksiranom u Science Citation Index Expanded. Koautor je knjige "Patologija trudnoće", Interpress, Beograd, izdate 2003. godine. Kao predavač po pozivu, učestvovao je na Američko-srpskom simpozijumu "Current Methods in Diagnostics and Treatment in Reproductive Medicine" i domaćem kursu prve kategorije "Perinatološki aspekt skrininga i dijagnostike kongenitalne srčane bolesti", održanim u Beogradu. Fluentno govori engleski, položio ACE ispit Cambrige University, služi se francuskim jezikom.

B. Spisak publikovanih radova kandidata objavljenih u celini

RADOVI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA INDEKSIRANIM U SCIENCE CITATION INDEX I CURRENT CONTENTS

Perović M, Garalejić E, Gojnić M, Arsić B, Pantić I, Jović Bojović D, Fazlagić A, Gardiner H. Sensitivity and specificity of ultrasonography as a screening tool for gestational Diabetes Mellitus. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: 10.3109/14767058.2011.634458

Nikolic A, Ristanovic M, Perovic V, Trifunovic J, **Perovic M**, Radojkovic D. Genetic alterations in SMAD4 and K-RAS in Serbian patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecological Cancer 2011. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31823fabab

RADOVI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA INDEKSIRANIM U SCIENCE CITATION INDEX (SCI) EXPANDED

Garalejić E, Bojović-Jović D, Damjanović A, Arsić B, Pantić I, Turjačanin-Pantelić D, **Perović M**. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid. Psychiatria Danubina 2010; Vol. 22, No 1: 64-67.

RADOVI OBJAVLJENI U ČASOPISIMA KOJI NISU CITIRANI U MEDLINE, CURRENT CONTENTS ILI SCIENCE CITATION INDEX

Avramović Lj, Ninković R, Plješa I, **Perović M**, Kiurski M. Smrt porodilje nakon embolije plodovom tečnošću. Materia Medica 2005; Vol.21, No1: 45-9.

Stefanović T., **Perović M.**, Stevović G., Arsić B., Garalejić E., Simić A., et al.: Etika u akušerstvu i ginekologiji. Materia medica 2006; Vol.22, No 4; 19-25.

Perović M., Milenković S., Popovac S., Garalejić E., Stefanović T., Arsić B., et al.: Cervical cancer screening. International Journal Total Quality Management and Excellence 2007; 34 (3-4): 359-64.

Stefanović T., Vasiljevic M., **Perović M.**, Canović F.: Tubarni faktori infertiliteta kod žena. Materia medica 2008; Vol.24, No1: 4-8.

Mandusic V, Radak Dj, Markicevic M, **Perovic M**, Obradovic M, Mikhailidis DP, Isenovic ER. Role of estrogen and estrogen receptors in cancer pathology. Endocrinology Studies 2011; 1:e5: 19-23.

Perović M, Marinković Ž. Značaj skrininga i prenatalne dijagnoze srčane bolesti. Materia medica 2011; Vol. 27, No 1: 243-251.

Perović M, Fazlagić A, Gojnić M. Setup ultrazvučnog aparata za optimizaciju slike u pregledu fetalnog srca. Materia medica 2011; Vol. 27, No 1: 262-6.

Arsić B, **Perović M**, Garalejić E, Simić A. Skrining kongenitalne srčane bolesti u visoko-rizičnoj populaciji: Indikacije za fetalnu ehokardiografiju. Materia medica 2011; Vol. 27, No 1: 252-61.

C. OBRAZLOŽENJE TEME:

1. NAUČNA OBLAST:

MEDICINA (ginekologija i akušerstvo)

2. PREDMET RADA:

Predmet rada je formiranje ultrazvučnog skora koji bi se koristio u skriningu i detekciji šećerne bolesti trudnica, gestacionog dijabetes melitusa (GDM). Skor bi se bazirao na analizi onih ultrazvučnih parametara koji su prepoznati i prihvaćeni kao ultrazvučni markeri GDM-a. Najveći broj ovih parametara se analizira i tokom rutinskih ultrazvučnih pregleda u trudnoći. Procena validnosti i pouzdanosti predloženog skora bi se obavila u populaciji visokog rizika za GDM, koja je ciljna populacija za skrining ove bolesti u najvećem broju zemalja, pa i u našoj zemlji. Pokušaj otkrivanja novih, alternativnih metoda GDM skrininga, ima za cilj otkrivanje što većeg broja trudnica sa ovim patološkim entitetom. To bi za rezultat imalo poboljšanje ishoda trudnoća, kao rezultat primenjene terapije, ali i otkrivanje većeg broja osoba, u relativno mladoj populaciji, pod rizikom nastanka dijabetesa tipa 2 kasnije u životu, što omogućava blagovremenu primenu preventivnih mera.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA:

1. Ispitati validnost ultrazvučnog skora, baziranog na otkrivanju sledećih ultrazvučnih karakteristika: asimetrična makrozomija, povećane dimenzije fetalnog srca, povećana količina potkožnog masnog tkiva, intenzivirani fetalni respiratorni pokreti, povećana količina plodove vode, povećanje placentalne debljine kao i placentalna ultrazvučna nezrelost, za detekciju GDM-a, kroz izračunavanje njegove senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti.
2. Ispitati pouzdanost primene ultrazvučnog skora u detekciji GDM-a.

4. METODE ISTRAŽIVANJA:

Studija preseka će biti sprovedena u Kliničko-bolničkom centru „Zemun“- Beograd i u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Studijska populacija će obuhvatiti trudnice poslate na izvođenje oralnog testa opterećenja sa 100 g glukoze (oGTT). Nakon davanja informišućeg pristanka, biće im uzeta medicinska i akušerska anamneza, urađen ultrazvučni pregled, a potom oGTT, „zlatni“ dijagnostički standard za GDM. Inkluzioni kriterijumi: jednoplodna trudnoća; starost trudnoće > 23 nedelje; postojanje jednog ili više faktora rizika za GDM: maternalnih (BMI>30, multiparitet, starost > 35 godina, rođenje deteta telesne mase > 4000 g u prethodnoj trudnoći, sindrom policističnih ovarijuma, postojanje dijabetesa u rođaka prvog kolena) i / ili onih vezanih trudnoću (polihidramnion i makrozomija ploda u aktuelnoj trudnoći). Iz studije će biti isključene trudnice sa pregestacijskim dijabetesom, hipertenzivnim sindromom u trudnoći, kongenitalnim anomalijama fetusa, konstatovanom fetalnom smrću.

Ultrazvučni pregledi će biti obavljeni korišćenjem Logic 3 expert ultrazvučnog aparata, sa varijabilnom sondom od 2-5 MHz (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). Merenje fetalnog potkožnog masnog tkiva (ASCT), dimenzija fetalnog srca, količine plodove vode, amniotic fluid index (AFI) će biti obavljena korišćenjem standardnih tehnika [13, 22, 23, 24]. Merenja ASCT će biti izvršena od unutrašnjeg do spoljašnjeg aspekta ehogenog potkožnog masnog tkiva abdomena na nivou bubrega. Širina srca (CW), obim srca (CC) i debljina interventrikularnog septuma (IVS) će biti merene u B-modu, na četvorokomornom preseku i IVS horizontalno pozicioniranim, a u momentu maksimalnog komornog punjenja. Debljina placente će biti merena na mestu najšireg dijametra sagitalnog preseka [25], od horionske ploče do bazalne ploče [25]. Ultrasonografska zrelost posteljice će biti procenjena po Grannum klasifikaciji [25]. Placentalna nezrelost se definiše prisustvom nultog stepena zrelosti po Grannum-u posle 26. nedelje, prvog posle 32. nedelje i drugog posle 35. nedelje trudnoće [25], dok će za definisanje drugih ultrazvučnih varijabli biti korišćene sledeće cut-off vrednosti, za odgovarajuću starost trudnoće (prikazane u zagradama):

1. Makrozomija ploda: AC>2SD, FL/AC odnos < 0.20, HC/AC odnos < 0.96 [15];
2. Zadebljanje ASCT: >4,4 mm (23-25), >5,5 mm (26-28), >6,6 mm (29-31), >7,7 mm (32-34), >8,8 mm (35-37), >9,1 mm (38-40) [17];
3. Povećana PT: >40 mm (24-28), >45 mm (29-31), >50 mm (32-34), >55 mm (35-39) [20];
4. Polihidramnion: >220 mm (24-26), >225 mm (27-29), >235 mm (30-32), >245 mm (33-37), >240 mm (38-39) [26];
5. Povećanje CW izračunato na osnovu sume broja gestacionih nedelja u momentu pregleda i X vrednosti, koja zavisi od starosti trudnoće i iznosi: X = 2 (24-27); 5 (28-30); 6 (31-32); 7 (33-34); 8 (≥35) [27];
6. Povećane CC: ≥95 (24-28); ≥100 (29-32); ≥120 (33-36); ≥140 (≥37) [28];
7. Zadebljanje IVS: ≥2.5 (24-28); ≥3.0 (29-30); ≥3.5 (33-36); ≥4.0 (≥ 37) [28].

oGTT-a će izvođen posle uzdržavanja od uzimanja hrane u roku od 12 sati. Posle određivanja glikemije našte, pacijent će konzumirati rastvor sa 100 g glukoze, a potom će se u tri navrata, na svakih sat vremena, odrediti vrednosti glikemije u venskoj krvi oxidase metodom GOD-PAP (Synchron Systems; Beckman-Coulter Instruments, Brea, CA). Konzumiraće se rashlađeni glukozni rastvori, da bi smanjili neželjena dejstva (mučnina, povraćanje i abdominalna distenzija) [11]. U postavljanju dijagnoze biće korišćeni kriterijumi American Diabetes Association [3], a na osnovu 2 patološke vrednosti oGTT-a.

Ultrazvučni skor će se praviti na osnovu 9 ultrazvučnih varijabli: asimetrična makrozomija, povećanje CC, povećanje CW, zadebljanje IVS, zadebljanje ASCT, polihidramnion, intenzivirani fetalni respiratorni pokreti, zadebljanje placente, placentalna nezrelost. Prisustvo varijable će nositi jedan, a njeno odsustvo nula poena. Kreiranje ultrazvučnog skora, pored testiranja njegove efikasnosti i pouzdanosti u detekciji GDM-a, podrazumeva i definisanje cut-off vrednost, nakon koje bi trudnice podvrgavali definitivnom dijagnostičkom testu, oGTT-u. Sva ultrazvučna merenja će prethoditi izvođenju oGTT-a.

Proračun veličine uzorka. Proračunata veličina uzorka na osnovu očekivane senzitivnosti ultrazvučnog skora (tačkasta procena) u odnosu na zlatni standard (OGTT) od ≥80%, preciznost od 7% i alfa gresku od 0,05 je 124 ispitanice. Studija će obuhvatiti 136 žena, kako bi se uzela u obzir i mogućnost postojanja nedostajućih podataka od 10%.

Statistička metodologija. Od metoda deskriptivne statistike koristiće se mere centralne tendencije i mere varijabiliteta i to: aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, medijana sa interkvartilnim opsegom, minimalne i maksimalne vrednosti, kao i relativni brojevi za kategorijalne varijable. Od metoda inferencijalne statistike, koristiće se metode za procenu značajnosti razlike i to: Student-ov t test za nezvezane uzorke i test sume rangova - za numeričke varijable, u zavisnosti od normalnosti raspodele, kao i Hi kvadrat test i Fišer-ov test tačne verovatnoće u zavisnosti od numeričkih ograničenja.

Procena validnosti. Za evaluaciju posmatranih ultrazvučnih karakteristika radi sagledavanja mogućnosti njihove primene u funkciji dijagnostičkih testova, biće rađena ROC analiza. Analiza validnosti predloženog ultrazvučnog skora, ali i svake od posmatranih ultrazvučnih karakteristika, će se vršiti izračunavanjem njihove senzitivnosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti, pozitivnog i negativnog odnosa verodostojnosti. Sposobnost predloženog ultrazvučnog skora da diskriminiše između pozitivnih i negativnih rezultata oGTT-a će biti opisana korišćenjem različitih tački preseka ultrazvučnog skora. Izračunavanjem površine ispod krive će se prezentovati kvantitativna mera prediktivne vrednosti testa za pozitivne vrednosti oGTT rezultata.

Procena pouzdanosti. Inicijalni ultrazvučni pregled će biti snimljen od strane jednog lekara, koji će izvršiti odgovarajuća merenja i izračunati ultrazvučni skor odmah nakon pregleda. Potom će dva lekara istog iskustva u radu sa ultrazvučnim aparatom, pregledati snimke, ponoviti merenja i skorovanje, bez znanja originalnog ultrazvučnog skora i rezultata oGTT-a. Pouzdanost predloženog skrining metoda će se testirati Intra-class correlation coefficient-om (ICC) i Cronbach's Alpha coefficient-om (Alpha).

5. AKTUELNOST PROBLEMATIKE U SVETU:

GDM je dijabetes koji je prvi put dijagnostikovao u životu tokom trudnoće. On ima značajan uticaj na perinatalni morbiditet i mortalitet, čije se stope mogu smanjiti pravovremenom dijagnozom i tretmanom. Takođe, njegovo prisustvo označava i prisustvo povećanog rizika za nastanak dijabetesa tipa 2 kasnije tokom života. Skrining GDM-a je proglašen obaveznim od strane svih svetskih udruženja koja se bave ovom problematikom, a u cilju smanjenja stopa maternalnih i fetalnih komplikacija. Od kada je O'Sullivan objavio kriterijume za dijagnozu GDM-a, kliničari pokušavaju da pronađu optimalni metod skrininga. Brojne kontroverze GDM skrininga su vezane za metod, vreme obavljanja i populaciju koju treba testirati. Najznačajnija profesionalna udruženja savetuju skrining visoko-rizične populacije, a skrining svih trudnica (univerzalni skrining) se primenjuje u malom broju zemalja.

Oralni test opterećenja sa 50 g glukoze, **glucose challenge test (GCT)**, najveći broj kliničara i profesionalnih udruženja smatra najadekvatnijim metodom GDM skrininga, te je on najšire primenjivan metod, uprkos manama koje poseduje. Njegova senzitivnost je 80%, specifičnost 90%, a pozitivna i negativna prediktivna vrednost variraju u zavisnosti od prevalencije GDM-a u testiranoj populaciji. To praktično znači da će čak 20% pacijenata ostati neotkriveno primenom univerzalnog skrininga, a u skriningu visoko-rizične populacije, što je praksa u daleko najvećem delu sveta (i u našoj zemlji), taj procenat je veći. GCT karakteriše slaba ponovljivost (reproducibilnost), on je neprijatan i nepraktičan za izvođenje, relativno skup, vremenski zahtevan za testiranu osobu i medicinske radnike, sa visokom varijabilnošću. Pored toga, najnovije studije naglašavaju da GCT i ostali metodi skrininga (nasumično i postprandijalno određivanje glikemije, određivanje koncentracije glikoliziranog hemoglobina) imaju manju senzitivnost od do sada prijavljivanih. Zbog navedenog, u svetu se izvode brojne studije koje ispituju vrednost alternativnih skrining metoda. Cilj ovih napora je da se pronađu nove metode, kojima će se otkriti što veći broj obolelih trudnica, ne samo da bi se odgovarajućim tretmanom poboljšali ishodi ovih trudnoća, već da bi se identifikovala nova, relativno mlada populacija osoba pod rizikom za nastanak dijabetesa tipa 2, čije globalne epidemijske razmere zahtevaju radikalne preventivne mere, a da bi se smanjile stope njegovog morbiditeta i mortaliteta.

6. OČEKIVANI REZULTATI:

GDM skrining se primenjuje u populaciji visokog rizika. U zemljama sa najrazvijenim zdravstvenim sistemima i skrining programima, čak 30% visoko rizičnih pacijenata ne bude testiran GCT-om zbog organizacionih razloga i previda, dok se ultrazvučni pregled u trudnoći obavi kod praktično svih pacijenata. Predloženi ultrazvučni skor bi omogućio skrining skoro svih pacijenata i smanjio troškove zdravstvenom sistemu, jer se može obaviti tokom rutinskog ultrazvučnog pregleda, a ukoliko bi se skor pokazao pouzdanim, izvođenje GCT (koji odnosi novac i dragoceno vreme) bi se izostavilo. Ultrazvučno ispitivanje komponenti predloženog skora: fetalne biometrije, plodove vode i karakteristika posteljice su deo rutinskog pregleda, a merenje fetalnih srčanih dimenzija se lako i brzo obavlja na četvorokomornom preseku srca, obaveznom delu svakog pregleda.

D. ZAKLJUČAK (obrazloženje opravdanosti teme)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije " **Dijagnostički značaj ultrazvučnog skora u otkrivanju šećerne bolesti trudnica**" kandidata dr Milana Perovića značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na otkrivanje novih, pomoćnih skrining metoda za gestacioni dijabetes melitus i značaj ultrazvučnih pregleda u ostvarivanju boljih rezultata u otkrivanju ove bolesti. Iako se šećerna bolest trudnica javlja i u populaciji visokog, ali i niskog rizika za ovu bolest, ipak se u ubedljivo najvećem broju zemalja, pa tako i u našoj, skrining vrši samo u populaciji visokog rizika. Takođe, ova bolest se javlja i nakon uobičajenog skrining perioda. Kako se ultrazvučni pregledi rutinski obavljaju i nakon skrining perioda za GDM i kod skoro svih trudnica, smatramo da će metodologija upotrebljena u disertaciji doprineti otkrivanju većeg broja obolelih žena. To će omogućiti tretman ove bolesti i smanjiti učestalost neželjenih ishoda trudnoće. To će i identifikovati novu, relativno mladu populaciju žena sa rizikom za nastanak dijabetesa tipa 2 i omogućiti primenu preventivnih mera nakon trudnoće, koje imaju za cilj smanjenje rizika nastanka dijabetesa tipa 2. Rezultati i zaključci ove doktorske disertacije biće od koristi ginekolozima-akušerima u smislu smanjenja perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, ali i endokrinolozima, koji će preventivne mere moći da primene kod većeg broja osoba pod rizikom za nastanak dijabetesa tipa 2.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Milana Perovića, ali i mentora, Doc.dr Miroslave Gojnić Dugalić, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Milanu Peroviću odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

Komisija:

Beograd, 20. 01. 2012. godine

1. Prof.dr Miroslava Pervulov

2. Doc. dr Aleksandra Jotić

3. Prof. dr Atanasije Tasa Marković