

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16 IP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja“

kandidata klin. asist. dr Igora Pilića, zaposlenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Darko Plećaš.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Snežana Plešinac, specijalista ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Olivera Kontić Vučinić, specijalista ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Tihomir Vejnović, specijalista ginekologije i akušerstva, Medicinski fakultet 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 doktorke disertacije

Doktorska disertacija klin. asist. dr Igora Pilića napisana je na ukupno 76 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 19 tabela i 9 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** se govori o blizanačkim trudnoćama nastalim postupkom in vitro fertilizacijekao i o njihovim rizicima i komplikacijama. Detaljno je opisan skrining kongenitalnih anomalija u I i II trimestru trudnoće (ultrazvučni i laboratorijski parametri). Takođe, opisano je praćenje blizanačkih trudnoća kao i najčešći parametri koji se evaluiraju kada govorimo o uspešnom ishodu po majku i plod.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja da li postoji korelacija između spoljašnjih faktora i vrednosti neinvazivnog fetalnog skrininga (hormoni u serumu trudnica sa blizanačkim trudnoćama) sa pojavom kongenitalnih anomalija fetusa, kao i pojavom komplikacija u toku blizanačke trudnoće i nepovoljnim ishodom trudnoće; ispitivanja povezanosti parametara dobijenih tokom ultrasonografskog nadzora fetusa ispitivanih pacijentkinja, sa ishodom i načinom završavanja blizanačke trudnoće i pravljenja predloga scoring sistema za predikciju komplikacija u blizanačkoj trudnoći, koji će biti eventualno primenljiv i na ostale trudnoće.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi studiji koja je sprovedena u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Detaljno je opisan postupak za skrining kongenitalnih anomalija u I i II trimestru trudnoće (ultrazvučni i laboratorijski parametri) kao i način praćenja blizanačkih trudnoća. Kao osnovni pozitivni ishod trudnoće u ovom istraživanju smatrana je živorođenost (jednog ili oba blizanca). Svi podaci su bili statistički analizirani, kako u ukupnoj populaciji, tako i po grupama pacijentkinja u odnosu ishoda trudnoća.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati (tekstualno, tabelarno i grafički)

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 124 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Studijom je obuhvaćeno 100 trudnica čija trudnoća je nastala postupcima ART. Ishodi praćenih trudnoća su po oba blizanca bili dobri u 86% (živorođeni bilzanci u terminu). Gestacione komplikacije su bile relativno retke u našem uzorku (manje od 30%).

U našoj studiji dokazane su višestruke korelacije nalaza dijagnostičkih testova I, II i III trimestra trudnoće (biohemijskih i laboratorijskih) kao i drugih ispitivanih parametara majki i blizanaca sa ishodima trudnoće, vremenom rođenja ART blizanaca, Apgar skorovima na rođenju za oba blizanca kao i sa različitim komplikacijama trudnoće.

U studiji je dobijen značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih skrining testova prvog trimestra trudnoće. Prema modelu značajni prediktori su bili CRL prvog i NT oba blizanca.

Dobijen je i značajan model predikcije ishoda blizanačkih trudnoća nastalih ART na osnovu dijagnostičkih skrining testova drugog trimestra trudnoće. Prema modelu značajni prediktori su bili AC i FL prvog blizanca.

U studiji je takođe uspostavljen značajan model za predikciju vremena završetka ART blizanačkih trudnoća na osnovu dijagnostičkih skrining testova prvog trimestra trudnoće. Prema njemu značajni prediktori su bili PAPP-A i Beta HCG, kao i NT prvog ili većeg blizanca.

Analiza dijagnostičkih prediktora Apgar skora blizanaca, nastalih ART, dobijen je značajan model, prema kome je značajan prediktor bio samo NT prvog blizanca. Analiza dijagnostičkih skrining testova drugog trimestra nije dala značajan model, kako u predikciji vremena završetka ovih trudnoća, tako ni APGAR skora novorođenčadi.

Naša studija je potvrdila da prenatalni neinvazivni fetalni skrining ima značajnu ulogu u predikciji nepovoljnog toka i ishoda blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ishod postupka savremenih tehnika asistiranе reprodukcije, a pre svega *in vitro* fertilizacije i intracitoplazmatske injekcije spermatozoida predstavlja, u velikom broju slučajeva, multifetalna trudnoća sa dva i više embriona. Multifetalne trudnoće sa dva fetusa su povezane sa visokim perinatalnim morbiditetom i mortalitetom, jer je verovatnoća povoljnog ishoda multiple trudnoće (živo i zdravo novorođenče), trajanje gestacije i telesna masa novorođenčeta obrnuto proporcionalna broju fetusa (*Jauniaux E, Ben-Ami. i sar. 2013*). U prezentovanoj studiji ishodi trudnoća su u većini slučajeva bili uspešni.

Prenatalni neinvazivni fetalni skrining kod pacijentkinja sa blizanačkim trudnoćama nastalim postupkom vantelesne oplodnje vrši se putem ultrasonografskog pregleda oba fetusa i analizom vrednosti hormona u serumu pacijentkinje izraženih u MoM ima, ustanovljenih

prilikom standardnog biohemijskog skrininga hromozomopatija fetusa putem Double, Triple ili Quadriple testa (*Orlandi F, Rossi C. i sar. 2002*).

Biohemijski markeri su povezani sa različitim spoljašnjim faktorima, kao što su životna dob pacijentkinje i partnera, demografski podaci, tok i ishod prethodnih trudnoća, posebno prevremenih porođaja, spontanih pobačaja, perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, podaci o vantelesnom oplodjenju, vrstu vantelesnog oplodjenja (IVF, ICSI), broj prethodnih neuspelih pokušaja, (eventualna donacija oocita), tok aktuelne trudnoće, kao i prisustva simptoma koji ukazuju na preteći pobačaj ili porođaj (*Spencer K, Kagan KO. i sar. 2008.*). Presentovana studija je potvrdila ove nalaze.

Ultrasonografski parametri su bitni za procenu i evaluaciju blizanačkih trudnoća. Savetuje se ultrazvučni detaljni pregled u periodu od 18 do 22 nedelje gestacije. Pored sagledavanja anatomskih struktura fetusa od 18 do 20 nedelja gestacije, fetalna ehokardiografija je predložena za period od 18 do 22 nedelje, jer kod 5 do 7,5 % monohorionskih blizanaca u toku rutinske fetalne ehokardiografije nađena urođena srčana bolest kod najmanje jednog blizanca. Ultrazvučni pregled može otkriti većinu major malformacija kod blizanaca, ukoliko pregled vrši iskusan ultrasonografičar. (*Blumenfeld YJ, Momirova V. i sar 2014*). Presentovana studija je potvrdila ove stavove.

Prenatalni neinvazivni fetalni skrining ima značajnu ulogu u predikciji kongenitalnih anomalija fetusa, kao i u predikciji nepovoljnog toka i ishoda blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja (*Sperling L, Kiil C. i sar. 2007.*). U ovoj studiji je prvi put dobijeno nekoliko značajnih modela za predikciju ishoda blizanačkih trudnoća nastalih metodama asistiranje reprodukcije.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

TWIN PREGNANCIES CONCEIVED BY ASSISTED REPRODUCTION – EARLY PREDICTION OF PRETERM BIRTH

Authors: Igor Pilic, Drako Plecas, Jelena Dotlic, Snezana Plesinac.

doi.org/10.2298/VSP170313061P, Vojnosan. pregled, 2018 OnLine-First April (00): 61-61

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uloga prenatalnog neinvazivnog fetalnog skrininga u kontroli blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja“ klin. asist. dr Igora Pilića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju toka i ishoda blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja. Potvrđeno je da prenatalni neinvazivni fetalni skrining ima značajnu ulogu u predikciji nepovoljnog toka i ishoda blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesnog oplodjenja. Prvi put su konstruisani modela za predikciju ishoda blizanačkih trudnoća nastalih metodama asistirane reprodukcije.

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 kli. asist. dr Igora Pilića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.06.2018.

Članovi Komisije:

Mentor:

Prof. dr Snežana Plešinac

Prof. dr Darko Plećaš

Prof. dr Olivera Kontić Vučinić

Prof. dr Tihomir Vejnović
