

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2020. godine, broj 9700/09-AД, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„UTICAJ OVARIJALNOG HIPERSTIMULACIONOG SINDROMA NA  
PERINATOLOŠKE ISHODE TRUDNOĆA OSTVARENIH ARTEFICIJALNIM  
REPRODUKTIVNIM TEHNOLOGIJAMA“**

kandidata dr Aleksandra Dobrosavljevića, zaposlenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo „Narodni Front“. Mentor je Prof. dr Snežana Rakić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Mladenko Vasiljević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ljiljana Mirković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Slaviša Stanišić, 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 doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Aleksandra Dobrosavljevića napisana je na ukupno 121 strani i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 19 tabela, dvanaest grafikona i devet slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je Ovarijalni hiperstimulacioni sindrom, kao i podela na tipove, odnosno klasifikacija, u zavisnosti od vremena javljanja i na osnovu težine kliničke slike. Navedena je etiopatogeneza kao i terapija.

**Ciljevi** rada su jasno definisani. Zadatak je bio da se ispita uticaj OHSS na perinatalne ishode trudnoća ostvarenih ART-om kao i potencijalni uticaj maternalnih demografskih i kliničkih karakteristika na pojavu OHSS. Definisane su najčešće perinatalne komplikacije sa osvrtom na radove ostalih autora koji su se bavili vezom između teškog oblika ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma (OHSS) kao komplikacijom indukcije ovulacije i perinatalnih ishoda trudnoća. Uzeta su u obzir saznanja drugih autora koji su takođe ukazali da je ovaj sindrom faktor koji može dodatno ugroziti ostvarene trudnoće. Ipak dobijeni rezultati su često bili kontradiktorni, što opravdava potrebu za daljim istraživanjima kako bi se potencijalne komplikacije jasnije definisale i na taj način omogućila bolja perinatalna zaštita i pravovremena terapija.

**Metodološki** radi se o case control studiji sprovedenoj u ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni Front” koja je uključila ukupno 109 pacijentkinja. Od toga je 50 pacijentkinja imalo težak oblik OHSS, odnosno činilo ispitivanu grupu. Studija je sprovedena u periodu između januara 2008. i marta 2015. godine. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu u skladu sa Helsinškom deklaracijom. Kontrolna grupa pacijentkinja se sastojala od 59 pacijentkinja kod kojih je trudnoća ostvarena ART –om u istom periodu a koje nisu razvile OHSS. Kontrolna grupa je formirana prema godinama pacijentkinja. Težak oblik OHSS je definisan prema kriterijumima Golana i sar. (1989) i Navota i sar. (1992). Kriterijumi za težak oblik OHSS su podrazumevali: abdominalni bol, ovarijume >5cm i ascites (ultrazvučno dijagnostikovano) ili hidrotoraks. Uz pomenute kriterijume za dijagnozu teškog oblika bilo je neophodno i prisustvo jednog od narednih kriterijuma: hematokrit  $\geq 45\%$ , leukocitoza  $>15\ 000/\text{ml}$ , oligurija  $< 500\text{ml}/24\text{h}$ , povišeni enzimi jetre (iznad referentnih vrednosti za datu laboratoriju), dispneja, anasarka ili akutna bubrežna insuficijencija. Sve pacijentkinje sa OHSS su tretirane: odmorom u postelji, primenom kristaloidnih i koloidnih rastvora, antikoagulantnom terapijom prema indikacijama kao i drenažom ascitesa u slučaju dispneje ili oligurije. Prikupljeni su sledeći podaci u obe grupe pacijentkinja, demografske i kliničke karakteristike pacijentkinja koje su uključivale: godine, uzrok infertiliteta (PCOS, anovulaciju druge etiologije osim PCOS, tubarni faktor, endometrioza, muški faktor, i idiopatski uzrok), BMI, vreme nastanka OHSS (rani i kasni), primenjenu dozu gonadotropina, vrstu protokola, vrednosti E2 na dan davanja stop injekcije i

broj aspiriranih oocita. Posmatrane perinatološke varijable u obe grupe su obuhvatale: broj plodova jednoplodne ili blizanačke, gestacijsku starost u vreme porođaja, telesnu težinu plodova, prisustvo hipertenzivne bolesti u trudnoći, intrauterini zastoj u rastu ploda (IUGR), gestacijski dijabetes melitus (DMG), preterminsko prevremeno prsnuće plodovih ovojaka (PPROM) i abrupciju placente. Gestacijska starost u vreme porođaja je podeljena u sledeće četiri kategorije: (termenske trudnoće  $\geq 37$  nedelja gestacije, druga grupa od 34 do 37 nedelje gestacije, treća pre 34 nedelje. Gestacijska starost koja je uzeta za definiciju porođaja je 24 nedelja trudnoće. Telesna težina je podeljena u tri kategorije: novorođenčad telesne težine od 2500 g i više, male telesne mase od 1500 g do 2500 g kao i veoma male telesne mase odnosno  $<1500$  g. Hipertenzija u trudnoći je definisana vrednostima krvnog pritiska većim od 140/90mm Hg izmerenim nakon 20 nedelje gestacije dok je preeklampsija podrazumevala i proteinuriju  $\geq 300$  mg/24h. Gestacijski dijabetes je dijagnostikovao oralnim testom na toleranciju glukoze (OGTT) sa 100 gr glukoze u periodu od 24 do 28 nedelje trudnoće, a kao kriterijum za postavljanje dijagnoze dijabetesa su bile potrebne dve patološke vrednosti.

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Pacijentkinje kod kojih je trudnoća komplikovana teškim oblikom OHSS, imale su: značajno veću stopu prevremenog porođaja, bilo da se radi o porođaju pre 34. nedelje (34.0% vs. 6.8%) ili pre 37. nedelje gestacije (56.0% vs. 30.5%); značajno manju telesnu masu na rođenju, kako u grupi novorođenčadi male telesne mase  $<2500$  gr (45.6% vs. 25.0%) a posebno novorođenčadi veoma male telesne mase  $<1500$  gr (19.1% vs. 3.8%), kao i značajno češću preterminsku prevremenu rupturu plodovih ovojaka (PPROM), (11.76% vs. 1.59%). Hipertenzivna bolest u trudnoći je takođe bila značajno češća u OHSS grupi nego u kontrolnoj (14% vs. 3.2 %,  $p=0.046$ ).

**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 234 reference.

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

Težak oblik ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma mogao bi biti udružen sa većom stopom prevremenog porođaja, manjom telesnom masom novorođenčadi kao i hipertenzijom u trudnoći. Trudnoće komplikovane teškim oblikom OHSS se prema ovoj studiji mogu smatrati visoko rizičnim trudnoćama sa lošijim perinatološkim ishodom, ne samo u poređenju sa spontano nastalim trudnoćama, već pre svega trudnoćama koje su ostvarene ART-om.

Poznato je da ART procedure same po sebi imaju uticaj na trudnoću u smislu češćeg javljanja pojedinih komplikacija. Prema ovom istraživanju ove komplikacije su dodatno potencirane ukoliko dođe do razvoja teškog oblika OHSS. Gestacijska hipertenzija se značajno češće javlja u trudnoćama komplikovanim teškim OHSS u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih je trudnoća ostvarena ART-om ali nije došlo do razvoja teške forme OHSS. Prevremeni porođaj je bio značajno češći u trudnoćama sa teškim OHSS nego u trudnoćama ostvarenim ART-om u kojima nije došlo do razvoja teškog oblika OHSS. Ova razlika između grupa je još izraženija ako posmatramo porođaje pre 34. nedelje trudnoće. Prevremeni porođaj se češće javlja kod jednoplodnih trudnoća u OHSS grupi u odnosu na kontrolnu, dok kod blizanačkih nema značajne razlike. Mala telesna masa na rođenju je češća u OHSS grupi. Razlika između grupa je posebno izražena kada je reč o novorođenčadima veoma male telesne mase, manje od 1500 g. Značajna razlika između grupa postoji i kada se posebno posmatraju jednoplodne i blizanačke trudnoće. Kada je reč o gestacijskom dijabetesu nije dobijena značajna razlika između grupa iako je učestalost u obe grupe bila veća nego u opštoj populaciji.

### **C) Uperedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Definisane su najčešće perinatološke komplikacije sa osvrtom na radove ostalih autora koji su se bavili vezom između teškog oblika ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma (OHSS) kao komplikacijom indukcije ovulacije i perinatoloških ishoda trudnoća. Uzeta su u obzir saznanja drugih autora koja su takođe ukazala da je ovaj sindrom faktor koji može dodatno ugroziti ostvarene trudnoće. Ipak dobijeni rezultati su često bili kontradiktorni, što opravdava potrebu za daljim istraživanjima kako bi se potencijalne komplikacije jasnije definisale i na taj način omogućila bolja perinatalna zaštita i pravovremena terapija.

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

1. Dobrosavljevic, Aleksandar, Rakic Snezana, Mihajlovic Sladjana. **Risk of spontaneous preterm labor in pregnancies achieved by in vitro fertilization and complicated with severe form of ovarian hyperstimulation syndrome: A case control study.** Pakistan Journal of Medical Sciences. 2019;35(4):923-928. doi:10.12669/pjms.35.4.145.

2. *Dobrosavljevic, Aleksandar, Rakic Snezana. Risk of gestational hypertension in pregnancies complicated with ovarian hyperstimulation syndrome: a case control study*

*severe OHSS and gestational hypertension. Journal of the Pakistan Medical Association.2020; 10.5455/JPMA.20387.*

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

Doktorska disertacija „UTICAJ OVARIJALNOG HIPERSTIMULACIONOG SINDROMA NA PERINATOLOŠKE ISHODE TRUDNOĆA OSTVARENIH ARTEFICIJALNIM REPRODUKTIVNIM TEHNOLOGIJAMA“ ukazuje na potrebu za ranom predikcijom perinatoloških komplikacija kod pacijentkinja kod kojih se razvio OHSS i formiranju odgovarajućih pristupa za vođenja takvih trudnoća. Bolje razumevanje patogeneze različitih komplikacija u trudnoći kao što su prevremeni porođaj, hipertenzivna bolest u trudnoći itd. mogu biti u vezi sa patofiziološkim zbivanjima u slučaju teškog OHSS. Uzevši u obzir potencijalno lošije ishode trudnoća neophodno je informisati pacijentkinje o mogućem uticaju ovog sindroma u svojoj teškoj formi na lošije perinatološke ishode.

U Beogradu,

Članovi Komisije:

Prof. dr Mladenko Vasiljević

---

Prof. dr Ljiljana Mirković

---

Prof. dr Slaviša Stanišić

---

Mentor:

Prof. dr Snežana Rakić

---