

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
1. Датум и орган који је именовео комисију: Наставно научно веће, 23. 03. 2021.		
2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i> :		
1. Проф. др Тихомир Вејновић	редовни професор	Гинекологија и акушерство
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Клиника за гинекологију и акушерство Клиничког центра Војводине Нови Сад.		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2. Проф. др Жељко Миковић	редовни професор	Гинекологија и акушерство
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
ГАК „Народни фронт“ Београд		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3. Доц. др Татјана Реџек Мудринић	доцент	Педијатрија
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине Нови Сад.		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
4.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
5.		
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
1. Име, име једног родитеља, презиме: Хелена, Душан, Хрњак Илић		
2. Датум рођења, општина, држава: 27. 04. 1979, Бихаћ, Бихаћ, БиХ		
3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски		

назив: Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, дипломске академске студије

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија: 2010. година, смер клиничка истраживања.

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

„Неинвазивни пренатални скрининг у детекцији ретких хромозомских аномалија“

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Докторска дисертација је написана на 136 страница, садржи 8 поглавља, илустрована је са 6 слика и 20 графикона. Дисертација садржи и 52 табеларна приказа а у оквиру литературе приказано је 149 референци.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

НАСЛОВ РАДА је прецизно формулисан у складу са тематиком и са садржајем докторске дисертације.

УВОДНИ ДЕО

Докторска дисертација обрађује најновија сазнања о примени неинвазивног пренаталног скрининга у детекцији ретких хромозомских аномалија са посебним освртом на учесталост и врсту пренатално детектованих ретких хромозомских аномалија фетуса. У хромозомске аномалије које се јављају са ниском инциденцијом тзв. ретке хромозомске аномалије спадају: ретке анеуплоидије (тетразомије, маркер хромозоми, полиплодије, мозаицизми, монозомије, друге тризомије осим тризомија хромозома 21, 13, 18) и ретке структурне хромозомске аберације (делеције, дупликације, инсерције, деривате хромозома, ринг хромозоми, изохромозоми, небалансиране транслокације). У дисертацији је анализирана важност свеобухватног спровођења неинвазивног пренаталног скрининга као најзначајнијег предуслова за рационалну селекцију трудница код којих је индиковано спровођење инвазивне пренаталне дијагностике за процену ризика од ретких хромозомских аномалија, што је у уводном пасусу наведено.

Садржај уводног дела докторске дисертације указује на познавање проблематике коју третира предметна дисертација.

ХИПОТЕЗА И ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ПРОБЛЕМА

Докторска дисертација је конципирана на хипотезама да је код трудница код којих је фетус захваћен ретким хромозомским аномалијама присутно одступање од нормалних вредности биохемијских маркера и ултрасонографског налаза као и да постоји разлика у просечним вредностима биохемијских маркера и у ултрасонографским налазима код трудноћа где је фетус захваћен ретким хромозомским аномалијама у односу на трудноће где је фетус захваћен тризомијом хромозома 21, 13 или 18, као и у односу на еуплоидне трудноће.

Изнете хипотезе су јасно формулисане, логичне и засноване на аргументованим основама.

Истраживачки проблем је прецизно формулисан, заснован на досадашњим сазнањима и претходним резултатима истраживања самог аутора дисертације.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Истраживање је урађено као студија ретроспективно-проспективног карактера. Ретроспективни део је спроведен за период од 01.01.2009. до 31.12.2018. године, а проспективни део за период од 01.01.2019. године до 21.12.2019. године.

За све наведене трудноће су прикупљени подаци о старосној доби трудница, индикацијама за спровођење кариотипизације, удружености са одступањем од нормалног налаза ултрасонографског прегледа фетуса, удружености са одступањем од нормалног налаза биохемијског скрининга фетуса. Корелирани су налази биохемијског скрининга првог триместра (протеин плазме везан за трудноћу и хумани хорионски гонадотропин) и другог триместра (алфа фето протеин, слободни бета хумани хорионски гонадотропин и

некоњуговани естриол) и ултрасонографског прегледа првог (дебљина нухалног набора, количина плодове воде, присуство аномалија органских система), другог триместра (количина плодове воде, присуство аномалија органских система) и трећег триместра (количина плодове воде, присуство аномалија органских система) за испитиване групе.

Биохемијски маркери првог триместра (протеин плазме везан за трудноћу и хумани хорионски гонадотропин и другог триместра (алфа фето протеин, слободни бета хумани хорионски гонадотропин и некоњуговани естриол) одређивани су сетовима Brahms Kriptor на анализатору Brahms Kriptor (Brahms Henningsford, Germany), Trace технологијом која представља модификацију имунофлуорометријске методе. На основу унетих параметара израчунава се вредност биохемијских маркера у умношцима медијане (MoM) како би се омогућила процена ризика од хромозомских аномалија фетуса.

Одређивање феталног кариотипа рађено је класичном Morheadovom методом из лимфоцита феталне крви или из фибробласта амнионске течности у зависности од гестацијске доби. Од пацијенткиње се трансабдоминалном пункцијом из умбиликалне вене или из амниона узима 1-2 mL феталне крви или 20 mL плодове воде у хепаринизирани епрувету, а затим се крв центрифугирала док се лимфоцити или фибробласти не издвоје у виду прстена изнад наталожених осталих крвних ћелија. Леукоцити или фибробласти се 3 дана инкубирају на медијуму који поспешује њихову митозу, на 37° C да се више пута поделе. Затим се митоза зауставља у метафази, када се хромозоми најбоље уочавају, додавањем колхицина или винбластина који спречавају образовање деобног вретена. Додавање хипотоног раствора изазива прскање мембране леукоцита и ослобађање хромозома, који се онда фиксирају и боје (класично употребом Гимза боје или методама бојења трака које омогућава откривање структурних и нумеричких аберација у специфичним регионима хромозома). Затим је направљен размаз на плочици који се анализира под микроскопом у смислу броја, изгледа и величине хромозома, као и структурних и нумеричких аберација. Узорци ћелија за генетичке анализе су добијени инвазивним дијагностичким методама (биопсијом хорионских чупица, амниоцентезом или кордоцентезом) на класичан начин, а одабир технике је зависио од гестацијске недеље. Узимање узорака за кариотипизацију фетуса спровођен је од стране гинеколога акушера. Индикације за кариотипизацију спровођене су од стране гинеколога и генетичара.

За опис хромозома примењивана је стандарда интернационална номенклатура хромозома (International System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN). Анализирано је минимум 15 метафаза у две културе. Услов да је нека хромозомска абнормалност ретка је свака хромозомска абнормалност осим класичне тризомије хромозома 21, 13 и 18. Случајеви ретких хромозомских абнормалности подељени су у следеће категорије: тризомије, монозомије, дупликације, делеције, небалансирани реаранжмани, присуство маркер хромозома, полиплоидије и друге.

Добијени резултати су корелисани са подацима из анамнезе, налазима ултрасонографског прегледа плода и налазима биохемијског скрининга трудноћа захваћених хромозомском аномалијом фетуса.

Преглед гинеколога је извођен на ултразвучном апарату којим добијамо на екрану слику испитиваних органа у различитим пресецима, произвођача SIEMENS, и поседује CE сертификат.

Извршено је поређење података о трудноћи између наведене три групе: за податке који укључују - старосну доб труднице; - индикације због којих је рађена пренатална дијагностика; -гестацијска доб када су се труднице јавиле; -присуство патолошког ултрасонографског налаза; -просечне вредности биохемијског скрининга у трудноћама.

Испитиван узорак су чиниле:

Прва група (Група 1) укључивала је трудноће где је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије фетуса. Анализирано је 100 трудноћа.

Друга група (Група 2) укључивала је трудноће са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18. Анализирано је 100 трудноћа.

Трећа група (Група 3) укључивала је трудноће са нормалним кариотипом. Анализирано је 100 трудноћа.

Материјал за истраживање је прикладно одабран, експерименталне групе су добро формиране.

Подаци прикупљени током истраживања, унесени су у базу података направљену посебно за потребе овог истраживања, након чега су унети подаци проверени да би се искључила грешка при уносу.

Подаци у овом истраживању су независног факторијалног дизајна, са неколико независних предиктора који су мерени у различитим групама испитаника.

Обрада података је обухватала методе описне (дескриптивне) и аналитичке (инференцијалне) статистике. Израчунате су вредности: просечне вредности, минималне вредности, максималне вредности, стандардне девијације, стандардне грешке, а за податке код којих постоји статистички значајна вероватноћа, израчунате су вредности квантила, перцентила, опсега, интерквartilног опсега и референтног опсега.

Пошто истраживање не посматра случајан узорак, већ је свака од посматраних пацијенткиња испунила барем један од критеријума за генетичко саветовање добијени подаци нису распоређени у нормалној дистрибуцији што је потврђено Коломогоров-Смирновљевим (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Вилковим (Shapiro-Wilk) тестом.

За тестирање статистичке значајности разлика коришћени су непараметријски тестови: Крускал-Валисов (Kruskal-Wallis) тест и Ман-Витнијев (Mann-Whitney) тест.

Код рачунања статистичке значајности, ниво поузданости постављен је на 95% и представљен је граничном вредношћу $p \leq 0,05$. Вредности мање или једнаке граничној, дају нам прихватљиву сигурност да одбацимо нулту хипотезу постављену пре извођења теста, која тврди да су све разлике у посматраним величинама између два узорка, резултат случајности. Одбацивањем нулте хипотезе, аутоматски прихватимо супротну хипотезу која тврди да су разлике између посматраних величина, узроковане чиниоцем на основу којег смо поделили узорке у групе. Ту хипотезу није могуће доказати, пошто би за то било неопходно спровођење истраживања на целокупној популацији.

За пост хок тестирање Крускал-Валисовог теста коришћени су Ман-Витнијеви тестови између појединачних група. Урађена су три теста у којима су поређене група I са групом II, група I са групом III, група II са групом III.

Пошто би коришћење већег броја независних Ман Витнијевих тестова довело до пораста могућности грешке типа I односно нетачног одбацивања нулте хипотезе са прихватљивих 5% на 14,3% ($1-(0,95)^3$), применићемо Бонферонијеву (Bonferroni) корекцију при којој ћемо за критичну вредност, уместо 0,05 узети 0,0167 (0,5/3).

Иако подаци у нашем узорку не прате нормалну дистрибуцију, и не задовољавају претпоставку хомогености (доказано Боксовим (Box) тестом), приступили смо мултиваријантној анализи варијансе због могућности поређења са другим резултатима.

Пошто је број испитаника у узорку довољно велик (376 укупно и више од 100 у свакој посматраној групи) можемо да употребимо и параметријске тестове који нису сувише осетљиви на нормалност дистрибуције.

За разлику од униваријантних анализа, мултиваријантна анализа заснива се на поређењу матрице варијансе/коваријансе грешке и матрице варијансе/коваријансе ефекта. Коваријанса се укључује због претпоставке да две вредности вероватно корелирају те се та корелација мора укључити у рачун код извођења теста значајности. МАНОВА је усто осетљива не само на разлике у аритметричким срединама него и на смер и величину корелације између предиктора.

Статистичка анализа података рађена је помоћу програма IBM SPSS Statistics 25.0. Израда табеларних прорачуна и графика, као и израда целокупног рада и његова припрема за штампање рађени су у програмском пакету Microsoft Office Enterprise 2007 (односно његовим деловима Word и Excel).

Све коришћене методе су савремене и погодне за проверу постављених хипотеза.

РЕЗУЛТАТИ

Главни резултати дисертације су:

Највећи број трудница био је старости 31 – 35 година у групи трудница где је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије фетуса (група I) и групи трудница са нормалним кариотипом (група III) док је у групи трудница са дијагностикованим најчешћим тризомијама хромозома 21, 13 и 18 плода (група II), највећи број трудница био старости 36 – 40 година.

У погледу броја претходних трудноћа најчешће су биле труднице у првој трудноћи, затим труднице са једном претходном трудноћом.

Од ултразвучних маркера хромозомских аномалија првог триместра трудноће у све три испитиване групе трудница најчешће је детектовано задебљање нухалне транслуценције, затим цистични хигром и одсуство носне кости.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,017$) у вредностима нухалне транслуценције у првом триместру трудноће у групи трудница којима је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије фетуса у односу на групу трудница са нормалним кариотипом, као и између групе трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса у односу на групу трудница са нормалним кариотипом при чему се значајно највеће вредности нухалне транслуценције налазе у групи трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса.

Од ултразвучних маркера хромозомских аномалија другог триместра трудноће у групи трудница са дијагностикованом ретком хромозомском аномалијом плода најчешће су детектоване аномалије централног нервног система, затим аномалије гастроинтестиналног тракта. У групи трудница са дијагностикованим најчешћим тризомијама хромозома 21, 13 и 18 фетуса најчешће су детектоване мишићно-скелетне аномалије трупа и удова и аномалије кардиоваскуларног система. Код трудница са нормалним кариотипом плода најчешће су детектоване мишићно-скелетне аномалије трупа и удова. Од ултразвучних маркера хромозомских аномалија другог триместра трудноће у групи трудница са дијагностикованом ретком хромозомском аномалијом плода најчешће су детектовани у подгрупи ретких хромозомских аномалија- монозомија.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,017$) вредности биохемијског маркера PAPP-A (са трудноћом повезаног плазма протеина) у првом триместру трудноће у групи трудница којима је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије фетуса у односу на групу трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса као и групе трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса у односу на групу трудница са нормалним кариотипом фетуса при чему се значајно најмање вредности PAPP-A налазе у групи трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,01$) у вредностима PAPP-A (са трудноћом повезаног плазма протеина) и нухалне транслуценције у првом триместру трудноће између групе трудница са нормалним кариотипом плода и подгрупе ретких хромозомских аномалија- монозомија.

Није нађена статистички значајна разлика у вредностима серумских концентрација free beta HCG (слободни бета хумани хорионски гонадотропин) у првом триместру трудноће између испитиваних група трудница као ни између подгрупа ретких хромозомских аномалија.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,017$) вредности биохемијског маркера алфа фетопротеина у другом триместру трудноће у групи трудница којима је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије фетуса у односу на групу трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса као и односу на групу трудница са нормалним кариотипом фетуса при чему се значајно најмање вредности алфа фетопротеина налазе у групи трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса.

Постоји статистички значајна разлика ($p < 0,017$) вредности биохемијског маркера неконјугованог естриола у другом триместру трудноће између групе трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса у односу на групу трудница са нормалним кариотипом док није нађена статистички значајна разлика вредности између групе трудница којима је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије фетуса у односу на групу трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса као ни у односу на групу трудница са нормалним кариотипом фетуса. Најмање вредности неконјугованог естриола налазе у групи трудница са најчешће дијагностикованом тризомијом хромозома 21, 13 и 18 фетуса.

Ретке хромозомске аномалије чине значајан удео пренатално детектованих хромозомских аномалија фетуса. Најчешће се детектују због одступања вредности биохемијског маркера првог триместра од референтног опсега вредности, доби труднице и затим због детекције

ултразвучних маркера хромозомских аномалија.

Резултати испитивања су уверљиво, прегледно и стручно приказани табеларно и графички. Подељени су у више целина због разумљивости и јасно демонстрирају претходно текстуално објашњене елементе. Резултати произилазе из примењене методологије уз коришћење савремених статистичких метода. Може се закључити да су резултати по постављеним задацима јасно приказани, научно значајни и потпуно разуљиви.

ДИСКУСИЈА

У дискусији кандидат прегледно и критички анализира сопствене резултате истраживања и пореди их са подацима из литературе. Добијени резултати јасно су тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Литературни подаци су критички одабрани, актуелни и релевантни за извођење правилних закључака.

ЗАКЉУЧЦИ

Закључци су јасно исказани, прецизно формулисани и базирани на резултатима истраживања.

ЛИТЕРАТУРА

Литература је дата прегледно, савремено и реално. Кандидат је користио литературу која је повезана са предметом истраживања и која са различитих аспеката проучава описану проблематику у дисертацији.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

1. Kavecian I, Pajic M, Vuckovic N, Redzek Mudrinic T, Bjelica A, Velisavljev Filipovic G, Stojacic-Milosavljevic A, Vijatov-Djuric G, Stojacic M, Erdes-Kavecian Dj, Savic R, Katanic J, **Хрњак Илић Н**. Pachydermodactyly: a rare type of macrodactyly as a dermatological sign of compulsive behavior and repetitive minor trauma; a case report and review of the literature. Iran Red Crescent Med J. 2018;20(9):e79992. – **M23**
2. **Хрњак Илић Х**, Богавац М. Близаначка трудноћа: пренатална дијагноза, надзор и одлука о начину порођаја. У: 60. Гинеколошко-акушерска недеља СЛД; 2016 Јун 2-3; Београд, Србија; 2016. стр. 557-63. – **M63**
3. Обреновић МР, Привродски БК, Кавечан ИИ, Јовановић Привродски ЈД, Мићановић ЈМ, Вулета ДП, **Хрњак Илић ХД**. Генетски узроци инфертилитета код мушкараца. MD – Medical Data. 2018;10(1):11-6. – **M52**
4. **Хрњак Илић Х**, Богавац М. Монохориомоноамионски близанци: дијагноза и одлука о начину завршавања трудноће. У: 61. Гинеколошко-акушерска недеља СЛД; 2017 Јун 8-9; Београд, Србија; 2017. стр. 394-9. – **M63**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

године труднице представљају значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију хромозомских аномалија у групи трудница са дијагностикованим најчешћим тризомијама хромозома 21, 13 и 18 плода (група II), у односу на остале две посматране групе, али не представљају значајан фактор код диференцијације хромозомских аномалија у групи трудница где је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије плода (група I) у односу на групу трудница са нормалним кариотипом плода (група III).

Према резултатима истраживања, вредност нухалне транслуценције представља значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију ретких хромозомских аномалија плода у односу на групу трудница са нормалним кариотипом плода (група III) али не представљају значајан фактор у

диференцијацији ретких хромозомских аномалија плода (група I) у односу на групу трудница са дијагностикованим најчешћим тризомијама хромозома 21, 13 и 18 плода (група II).

Према резултатима истраживања, вредност нухалне транслуценције представља значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију монозомија, док код мозаицизама, небалансираних/де ново транслокација, осталих структурних аномалија и осталих нумеричких аномалија нема статистички значајне разлике за вредност нухалне транслуценције у односу на трудноће са нормалним кариотипом плода.

Од ултразвучних маркера хромозомских аномалија другог триместра трудноће у групи трудница са дијагностикованом ретком хромозомском аномалијом плода најчешће су детектоване аномалије централног нервног система, затим аномалије гастроинтестиналног тракта. У групи трудница са дијагностикованим најчешћим тризомијама хромозома 21, 13 и 18 фетуса најчешће су детектоване мишићно-скелетне аномалије трупа и удова и аномалије кардиоваскуларног система. Код трудница са нормалним кариотипом плода најчешће су детектоване мишићно-скелетне аномалије трупа и удова. Од ултразвучних маркера хромозомских аномалија другог триместра трудноће у групи трудница са дијагностикованом ретком хромозомском аномалијом плода најчешће су детектовани у подгрупи ретких хромозомских аномалија- монозомија.

Вредности *PAPP-A* представљају значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију хромозомских аномалија у групи трудница са дијагностикованим најчешћим тризомијама хромозома 21, 13 и 18 плода (група II), у односу на остале две посматране групе, али не представљају значајан фактор код детекције хромозомских аномалија у групи трудница где је постављена дијагноза ретке хромозомске аномалије плода (група I) у односу на групу трудница са нормалним кариотипом плода (група III).

Вредност *PAPP-A* представља значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију монозомија док код мозаицизама, док код небалансираних/де ново транслокација, осталих структурних аномалија и осталих нумеричких аномалија не налазимо статистички значајну разлику у односу на трудноће са нормалним кариотипом плода.

Вредности алфа фетопротеина представљају значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију најчешћих тризомија хромозома 21, 13 и 18 плода (група II) у односу на групу трудница са нормалним кариотипом плода (група III) али не представљају значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију ретких хромозомских аномалија плода (група I) у односу на групу трудница са нормалним кариотипом плода (група III) нити представља значајан фактор у диференцијацији ретких хромозомских аномалија плода (група I) у односу на труднице са дијагностикованим најчешћим тризомијама хромозома 21, 13 и 18 плода (група II).

Вредности неконјугованог естриола представљају значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију ретких хромозомских аномалија плода (група I) у односу на остале две групе трудница,

али не представљају значајан фактор који утиче на пренаталну детекцију најчешћих тризомија хромозома 21, 13 и 18 плода (група II) у односу на групу трудница са нормалним кариотипом плода (група III).

Ретке хромозомске аномалије чине значајан удео пренатално детектованих хромозомских аномалија фетуса. Најчешће се детектују због одступања вредности биохемијског маркера првог и другог триместра, затим због трудничине доби и одступања од нормалног ултрасонографског налаза.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Резултати истраживања су приказани прегледно и целовито уз коришћење адекватног броја табела и графикона. Прилози су добро креирани, јасни и информативни, омогућавају боље сагледавање и тумачење добијених резултата. Добијени резултати су јасно тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Начин приказа и тумачење резултата истраживања заслужују позитивну оцену.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?

Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме кандидата.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?

Дисертација садржи све неопходне елементе потребне за спровођење истраживања, а на основу којих би се рад могао поновити.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?

Поред познатих сазнања о значају примене стандарних ултрасонографских и биохемијских маркера у процени ризика од класичне тризомије хромозома 21, 13 и 18 резултати дисертације указују да и код трудноћа које су захваћене ретким хромозомским аномалијама постоји удруженост са конгениталним аномалијама и одступањима од нормалних вредности биохемијског скрининга у првом и другом триместру трудноће. У дисертацији смо настојали испитати разлику између резултата неинвазивног пренаталног скрининга код трудница код којих је плод захваћен ретким хромозомским аномалијама у односу на труднице код којих је плод захваћен најчешћим тризомијама, као и у односу на групу трудница са нормалним кариотипом плода. Ови резултати истичу значај детекције стандарних ултрасонографских маркера другог триместра и вредности РАРРА као значајног индикатора у процени ризика од ретких хромозомских аномалија. У овој дисертацији се посебно разматрају разлике у постављању индикација за спровођење инвазивне пренаталне дијагностике између група испитаница. Испитивањем разлика у постављању индикација између трудница код који је плод захваћеним ретким хромозомским аномалијама у односу на трудноће захваћене најчешћим тризомијама утврђено је да је најчешћа индикација за извођење амниоцентезе код трудница код који је плод захваћеним ретким хромозомским аномалијама биле ниске серумске вредности РАРРА док је најчешћа индикација за извођење кордоцентезе детекција стандарних ултрасонографских маркера другог триместра (количина плодове воде, присуство аномалија органских система).

Резултати наше студије иду у прилог тврдњи да се свеобухватним спровођењем савремених метода неинвазивне пренаталне дијагностике, као што су примена биохемијског скрининга првог и другог триместра и ултразвучних апарата високе резолуције у широкој популацији трудница олакшава детекција ретких конгениталних хромозомских аномалија.

4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?

Дисертација нема недостатака који би могли утицати на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:

На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
--

Комисија предлаже да се докторска дисертација „Неинвазивни пренатални скрининг у детекцији ретких хромозомских аномалија“ прихвати, а кандидату Хелени Хрњак Илић одобри одбрана.

Датум:16.05.2021.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1.Проф. др Тихомир Вејновић , председник Комисије

2.Проф. Др Жељко Миковић, члан

3.Доц. др Татјана Реџек Мудринић, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.