

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.11.2014. godine, imenovana je komisija za ocenu doktorske disertacije pod naslovom: „**Ishodi trudnoća i stanja novorođenčadi nakon primene metoda asistirane reprodukcije**“ kandidata ass Mr. sci. med. dr Jelena Stojnić, zaposlena na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Mentor doktorske disertacije je akademik Prof dr Nebojša Radunović.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Darko Plećaš, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof dr Zoran Krstić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof dr Ivan Tulić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka je na svojoj sednici 29.10. 2009. godine odobrilo izradu doktorske disertacije pod naslovom “Ishodi trudnoća i stanja neonatusa nakon primene metoda asistirane reprodukcije“, mentor Akademik Prof. dr Nebojša Radunović. naslov doktorske disertacije, koji je kandidat prijavio Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu i naslov završne teze se u potpunosti poklapaju.

Ciljevi istraživanja, koji su navedeni u prijavi, tokom izrade nisu promenjeni. Prijavljena metodologija je tokom istraživanja ispoštovana u potpunosti.

Doktorska disertacija Mr sci Jelene Stojnić napisana je na 178 strana i sastoji se od 7 poglavlja: uvod, ciljeve rada, hipoteze, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o Komisiji.

U **uvodu** je nakon prikaza infertiliteta, vrste i podele, učinjen prikaz savremenih indikacija za metode asistirane fertilizacije odnosno reprodukcije. Preduslovi za uključivanje žena u postupak asitirane fertilizacije sa detaljnom pripremom, kao i dosadašnja iskustva u kliničkim

okvirima su opisani. Navedene su opšte etape postupka asistirane reprodukcije sa kontrolisanom stimulacijom ovulacije, metodama punkcije folikula i aspiracije oocita, in vitro fertilizacije, posebno ICSI metode, embriotransfera, kao i definisanje uspeha metode. Opisane su i savremene metode inkorporirane u asistiranu reprodukcije kao što su krioprezervacija oocita, spermatozoida, kao i tkiva ovarijuma i embriona. Navedene su i mogućnosti primene preimplantacione genetske dijagnostike PGD, kao i preimplantacionog genetskog skrininga.

Opisani su i najčešći neželjeni efekti metoda asistirane reprodukcije u vidu multiplih trudnoća, kao i predlozi različitih primenjenih mera sa njihovo prevazilaženje. Uloga epigenetike i bolesti imprintinga u vezi sa metodama asistirane reprodukcije, kao i učestalost pojave kongenitalnih malformacija i hormozomopatija su apostrofirane.

Ciljevi rada su precizno definisani. Posebno su u definisanju ciljeva razdvojene jednoplodne i blizanačke trudnoće zbog različitog perinatalnog toka i ishoda i u spontanoj populaciji. Opšti ciljevi obuhvataju ispitivanje uticaja faktora asistirane reprodukcije na trudnoće jednoplodne i blizanačke u odnosu na spontanu populaciju jednoplodnih i blizanačkih trudnoća u perinatalnom i neonatalnom ishodu. Uticaj primene specifične metode asistirane reprodukcije (IVF ili ICSI) na promene u dužini trajanja trudnoće, kao i pojave komplikacija trudnoće, načina završavanja trudnoće, kao i ishoda novorođenčeta sa pojavom komplikacija i kongenitalnih anomalija su posebno procenjivane za jednoplodne i blizanačke trudnoće, u okviru IVF/ICSI populacije, zavisno od vrste metode.

Hipoteze rada se odnose na postojanje razlike u perinatalnom i neonatalnom ishodu jednoplodnih i blizanačkih trudnoća nakon primene metoda asistirane reprodukcije (IVF, ICSI) u odnosu na spontanu populaciju neonatusa. Primena različite metode asistirane reprodukcije IVF i ICSI dovodi do razlike u perinatalnom i neonatalnom ishodu jednoplodnih i blizanačkih trudnoća međusobno nakon primene asistirane reprodukcije.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno se opisuju dizajn studije, kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, kao i načini praćenja ispitanika. U ovom delu kandidat opisuje sve instrumente merenja koji su korišćeni u istraživanju, kao i načine njihovog kvantifikovanja. Detaljno je dat i opis statističke analize rezultata koji obuhvata pored parametrijskih i neparametrijskih testova i određivanje relativnog rizika, kao i primenu mera centralne tendencije. Metodologija primenjena u istraživanju adekvatno je postavljena shodno ciljevima, a način na koji je objašnjena u radu pruža mogućnost ponavljanja na identičan način.

Poglavlje **Rezultati** obuhvata detaljan prikaz nalaza registrovanih u istraživanju sa jasno naznačenim vrednostima primenjenih statističkih testova i dobijenih nivoa značajnosti. Rezultati istraživanja je jasno izloženi, pregledno i sistematično u 21 tabeli i 20 grafikona po

oblastima, prema datoj metodologiji, praćeni nalazima statističkih testova i nivoa značajnosti.

Diskusija je adekvatno napisana, uz osvrt na savremene i istorijske činjenica iz literature, odnosno rezultate sličnih istraživanja iz oblasti asistiranе reprodukcije u različitim zemljama i populacijama. Kandidat znalаčki integriše sopstvene nalaze u kontekstu najnovijih saznanja na terenu asistiranе reprodukcije, embriologije, molekularne genetike i reproduktivne endokrinologije.

Zaključci sadrže najvažnije nalaze, koji proizilaze iz rezultata sopstvenog rada i podstiču na dalje istraživanje. U poglavlju **Literatura** se navode 348 reference, koje relevantno prikazuju dosadašnja iskustva u izučavanju opisane problematike. Tekst doktorske disertacije je jasan, jezički i stilski korektan, uz adekvatnu upotrebu stručne terminologije.

B. Kratak opis postignutih rezultata:

Studija obuhvata period od 01.01.2001. do 31.12.2011. i odnosi se na populaciju trudnica starih do 45 godina, porođeni na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Srbije, sa trudnoćom nastalom nekom od metoda asistiranе reprodukcije (IVF, ICSI), završenu nakon 24 nedelje gestacije bez prisustva težih sistemskih bolesti. U obzir su uzete posebno samo jednoplodne (881) i blizanačke trudnoće (560) nakon asistiranе reprodukcije. Kao kontrole su korišćene trudnice, porođene na KGA KCS u istom vremenskom periodu, sa odgovarajućim brojem plodova, odgovarajućeg godišta, obrazovanja i pariteta.

Prosečna starost žena sa jednoplodnim ART trudnoćama je 35.70 ± 4.28 godina, sa najmanjim udelom od 40-45 godina (19.2%) i sa višim ili visokim obrazovanjem (45.9%) skoro polovina, i nulipare 94.8%. Nešto više od polovine procedura 51.6% (455) ART je urađeno klasičnom IVF metodom u odnosu na ICSI (426) sa 48.4%, što ih praktično čini ravnopravnim. Komplikacije u trudnoći se značajno češće javljaju u ART jednoplodnim trudnoćama i to PIH (pregnancy induced hypertension) sa 12.8% prema 9% ($p=0.01$) i gestacijskog dijabetesa (12.2% vs. 8.6%), PPRM od 32-37ng ($p=0.02$).

Prosečna gestacijska starost u kojoj se završavaju ART trudnoće je kraća 5 dana u proseku sa 38.16 ± 1.72 dana u odnosu na spontane 38.65 ± 1.72 sa većom učestalošću prevremenog porođaja od 32-37ngu ART grupi sa 7.8% ($p=0.01$). Carski rez je najčešći način završavanja ART jednoplodnih trudnoća sa 83.3%, a vaginalni put spontanih jednoplodnih sa 66.1%, što govori o različitom tretmanu trudnoća zavisno od načina nastanka ($p=0.001$).

Bebe nastale ART su oko 100 grama lakše od kontrola sa telesnom težinom prosečno 3198.37 ± 596.11 grama prema 3350.00 ± 560.00 grama ($p=0.0001$). Rizik rađanja deteta sa težinom manjom od 2500 grama je značajno veći kod ART beba ($p=0.01$). Muški pol je zastupljeniji u

spontanoj populaciji sa 51.3%, nego nakon ART sa 47.9%. Značajno više dece u ART grupi ima vrednosti Apgar skora manjih od 7 u 1 minuti u odnosu na kontrole 14.1% prema 9.5%, $p=0.01$ i to navedena razlika je najuočljivija za kategoriju Apgar skora od 4-7. Učestalost kongenitalnih malformacija(16) i hromozomopatija (3) je veća u ART grupi, ali ne značajno u odnosu na spontanu populaciju. Učestalost prijema u neonatalnu intenzivnu negu (NICU) je veća kod ART jednoplodnih sa prosečnim boravkom dužim 7.62 ± 7.05 u odnosu na spontanu populaciju sa 4.61 ± 3.76 , ali bez kliničkog značaja. Perinatalni mortalitet obuhvata intrauterini i neonatalni do 45 dana i iznosi 18.16/1000 rođenja kod ART jednoplodnih i viši je od 13.62/1000 rođenja u spontanoj populaciji. Neonatalni mortalitet je viši kod spontanih trudnoća sa 9.12/1000 živorođenih prema 6.88/1000 ART živorođenih beba.

Pitanje uticaja metode ART na perinatalni ishod jednoplodnih trudnoća u ovoj populaciji je veoma kompleksno. Naime, ICSI metoda je češće primenjivana kod mlađih žena i to 45.3% u rasponu od 35-39 godina, a IVF kod starijih od 40 godina sa 22.45% ($p=0.03$).

Od navedenih komplikacija u jednoplodnoj trudnoći kod ICSI metode je češća pojava gestacijskog dijabetesa sa 16.0% prema 8.8% IVF trudnoća ($p=0.003$), dok se druge komplikacije javljaju sa podjednakom učestalošću. Prosečno trajanje gestacije u ART populacije ne zavisi od vrste metode, sa verovatnim porođajem carskim rezom, sličnom prosečnom telesnom masom, i dominacijom ženskog polna neonatusa.. Nakon primene IVF metode nema razlike u prosečnom ocenjivanju beba Apgar skorom, mrtvorođenošću, perinatalnim mortalitetu, pojavi hromozomopatija i kongenitalnih anomalija, kao i prijemi u NICU u odnosu na primenu ICSI metode kod jednoplodnih trudnoća.

Blizanačke trudnoće nastale metodama ART su kod prosečno mlađih žena sa 33.91 ± 3.91 godina, nego kod jednoplodnih, sa značajno manje trudnoća u anamnezi 17.5% prema 27.9% kod spontanih, bez razlike u paritetu sa primenom IVF metode u 51.1% i ICSI sa 48.9%.

Od komplikacija trudnoće se kod ART blizanačkih trudnoća značajno češće dijagnostikuje gestacijski dijabetes sa 11.1% prema 6.8% ($p=0.01$) u odnosu na spontanu populaciju, dok su ostale komplikacije komparabilne. Blizanačke trudnoće nakon ART traju značajno kraće sa 35.87 ± 2.62 nedelje nego spontane sa 36.28 ± 2.62 ($p=0.008$). Značajno više blizanačkih ART trudnoća se završava carskim rezom 85.4% u odnosu na spontane blizanačke sa 60.2% ($p=0.0001$). Prosečno su blizanci iz ART oko 30 grama lakši od spontanih blizanaca tj 2356.92 ± 572.27 grama prema 2391.99 ± 580.22 , što nije značajna razlika. U blizanačkim trudnoća i nakon ART i spontanim su više zastupljeni dečaci sa 50.3% i 50.5% u odnosu na devojčice. Spontani blizanci pokazuju bolju adaptaciju na uslove spoljašnje sredina izraženu Apgar skorom u 1 minuti sa 7.21 ± 2.16 u odnosu na ART blizance sa 6.77 ± 2.09 , ali se razlika gubi nakon 5 minuta adaptacije. ART blizanci su češće boravili u NICU 19.07% prema 15.46% ($p=0.007$), i duže sa 7.39 ± 8.25 dana. Kongenitalne malformacije su češće zabeležene u spontanoj populaciji (56 vs 38) , kao i stope perinatalnog mortaliteta 4.55% prema 3.035% , i

neonatalnog mortaliteta sa 21.95/1000 živorođenih prema 13.60/1000 živorođenih u odnosu na ART blizance.

Razlike između ART blizanaca u odnosu na primenjenu vrstu metode nisu upečatljive i očekivane. Žene kod kojih je primenjena ICSI metoda rezultovala blizanačkom trudnoćom su značajno mlađe sa 33.82 ± 3.91 godina u odnosu na IVF sa 35.58 ± 4.20 godina ($p=0.02$). Od komplikacija u trudnoći hipertenzivni poremećaji (PIH, PE i eklampsija) se značajno češće javljaju ako je trudnoća postignuta ICSI metodom 28.5% prema 20.5% ($p=0.03$). Nema razlike u proseku gestacija u kojoj su trudnoće završene 35.84 ± 2.55 nedelje kod IVF i 35.90 ± 2.70 kod ICSI., kao ni načinu završavanja trudnoća carskim rezom 82.9% IVF gemeli prema 88% ICSI. Blizanci nakon IVF su u proseku 10 grama teži 2361.27 ± 571.29 grama u odnosu na ICSI 2352.40 ± 573.77 grama. Prosečan Apgar skor u 1. minuti je nešto viši kod IVF blizanaca sa 6.83 ± 2.05 prema 6.70 ± 2.14 kod ICSI blizanaca. Sa podjednakom učestalošću se javljaju kongenitalne malformacije kod IVF i ICSI blizanaca 3.33% kod IVF i 3.46% kod ICSI. Nema značajne razlike u učestalosti prijema u NICU 19.60% kod IVF i 18.62% kod ICSI sa nešto dužim boravkom ICSI blizanaca sa 8.77 ± 9.12 dana prema 7.16 ± 7.42 dana kod IVF blizanaca. Neonatalni mortalitet je veći nakon ICSI sa 18.2 ‰ prema 16.0 ‰, kao i perinatalni 38.3‰ nakon ICSI prema 29.8‰.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Veliki broj radova i meta-analiza je do sada objavljen u drugim zemljama o ishodu trudnoća i stanja novorođenčadi nakon primene metoda ART, često sa oprečnim rezultatima i još uvek bez jasnih odgovora na pitanja o bezbednosti metode, pre svega o učestalosti kongenitalnih malformacija, epigenetskih poremećaja i patologije u trudnoći.

U našem istraživanju koje obuhvata desetogodišnji period sa 881 ženom sa jednoplodnom trudnoćom, porođenim na Klinici, nakon primene IVF/ICSI metode, pokazane su razlike toka i ishoda trudnoće nakon primene metoda ART.

Povećani rizik u jednoplodnoj trudnoći nakon ART za nastanak hipertenzivnog poremećaja RR 1.46, gestacijskog dijabetesa RR 1.49, prevremenog porođaja manjeg od 37 nedelje Rr 1.63, carskog reza RR 2.46, LBW od 1500-2500 grama RR 1.58, aplikovanja serklaža RR 4.00, karlične prezentacije Rr 1.74, prijema u NICU i Apgar skora manjeg od 7 u 1 minuti Rr 1.67, nađene su i u istraživanjima Pandey i sar., 2012., Sazonova i sar., 2011., Henninngsen i sar., 2011. Ovo su sve nalazi velikih studija, gde su uključena istraživanja po broju i uslovima slična našima, ali nismo dobili rezultate koji ukazuju na povišen rizik u kategorijama antepartalne hemoragije, kongenitalnih anomalija, perinatalnog i neonatalnog mortaliteta, indukcije porođaja, porođaja ispod 32 nedelje gestacije, kao i VLBW.

Stariji izveštaji o jednoplodnim trudnoćama su ukazivali na više stope nepovoljnog perinatalnog ishoda, ali sa poboljšavanjem metoda IVF/ICSI, savremeni izveštaji koji govore o lošijem perinatalnom ishodu pokazuju znatno niže stope. Čitav niz studija navodi i oprečne rezultate, odnosno isti ili sličan perinatalni ishod IVF/ICSI jednoplodnih trudnoća u odnosu na spontane (De Neuborg i sar., 2006., Apantaku i sar., 2008., Fuji i sar., 2010).

Problemi sa tumačenjem ovoliko oprečnih rezultata sa ART populacijom su pre svega različito koncipirane studije, neadekvatke kontrolne grupe, nekontrolisanje faktora kao što su godine majke, problem infertiliteta, različite definicije kategorija kongenitalnih malformacija, antepartalne hemoragije, različite gestacijske starosti uključenih trudnoća, definicije mrtvorođenosti, neodvajanje jednoplodnih od multiplih trudnoća.

Porodilje sa jednoplodnim ART trudnoća su prosečno stare 35.70 ± 4.28 godina, dok podaci u literaturi navode nešto mlađu populaciju srednje 33.9 ± 3.9 godina (van Heesch i sar., 2014., sazanova i sar., 2011). Većina autora navodi visok stepen nulipariteta, sa 94.8% i oko 80.9% bez trudnoća u anamnezi u našem istraživanju, što se uklapa u podatke u literaturi. Najčešća indikacija za postupak IVF/ICSI je bio tubarni faktor sa 26.0%, muški 20.8%, nepoznat sa 18.7% i ovarijalni sa 12.8%. Velika Danska studija (Pinborg i sar., 2004) navode isti redosled u zastupljenost faktora infertiliteta sa 46.9% tubarnog, muški sa 31.7%, nepoznatog sa 15.8% i ovarijalnog sa 9.7%.

Hipertenzivni poremećaji u trudnoći su zastupljeni sa 10-15% (Schutte i sar., 2008), u našoj ART populaciji sa 14.8%, ali kod spontanih kontrola znatno manje sa 10.1%, što je statistički značajna razlika, shodno podacima u literaturi (Koudstaal i sar., 2000., Delgadilo i sar., 2008). Poremećaj glukozne homeostaze u trudnoćama se javlja u 3-10% slučajeva. Znatno veća učestalost gestacijskog dijabetesa u našoj ART populaciji sa 12.3% u odnosu na 8.6% u spontanoj populaciji, je značajno različit rezultat, što navode i drugi u literaturi (Poikkeus i sar., 2007). Smatramo da je rezultat pre svega posledica starije populacije, veće zastupljenosti ovarijalnog faktora infertiliteta i gojaznosti, a manje vezana za sam postupak IVF.

Visok procenat završavanja jednoplodnih trudnoća nakon IVF carskim rezom u 83.4% u odnosu na spontanu populaciju kontrola gde je 66.1% završeno vaginalnim putem, govori o značajno različitom tretmanu trudnoća završno od načina postanka. Udeo hitnih carskih rezova je sličan u obe grupe odnosno u ART 27% i 36.8% u spontanoj populaciji, što govori da je većina zahvata planirana. Prema podacima u literaturi, ostali centri navode znatno manje procenat trudnoća u ART koje su završene carskim rezom- Wennerholm i sar., 2013. sa 22.6%, Davies i sar., 36.4%, Tomic i sar., 2011. 39.9%. Ovako visok udeo carskih rezova u porođaju ART jednoplodnih trudnoća govori o pritisku od strane pacijenata, ali i stavu akušera očito zbog porekla trudnoće.

Prosečna težina novorođenčeta iz ART je 100 grama manja od spontane populacije sa 3198.37 ± 596 grama, slično podacima u literaturi prema Davies i sar., 136 grama su lakši IVF

konceptusa, 157 grama lakši kod Pinborga i sar., 2014., i 86 grama kod Wennerholna i sar., 2013. godine.

Nema razlike u našoj ART populaciji po stopama mrtvorodenosti(1.0%), intrauterine smrti ploda (1.1%), perinatalnog (1.81%) i neonatalnog mortaliteta (1.81%) u odnosu na spontanu populaciju, slično podacima nekih studija u literaturi (Davies i sar., 2012.).

Razlike unutar ART grupe jednoplodnih trudnoća zavisno od vrste primenjene metode odnosno IVF ili ICSI nalazimo u kategoriji prisustva gestacijskog dijabetesa u trudnoći i to kod ICSI metoda sa 16.0% u odnosu na 8.8% kod IVF. Ovakav podatak nismo uspeli da nađemo u literaturi, već da je samo povećana učestalost nakon IVF zbog ovarijalnog faktora, kakvu subpopulaciju u istraživanju ne registrujemo (Wooldringh i sar., 2006). Nema evidentno upadljivih razlika u perinatalnim kategorijama beba zavisno od vrste metode. Wang i sar., su 2005. godine naveli da povišen rizik nepovoljnog perinatalnog ishoda kod dece gde je rađen IVF (ženski faktor steriliteta) u odnosu na one sa muškim faktorom steriliteta, gde je rađen ICSI. U obe ART populacije dominiraju devojčice, ali bez značajnih razlika u pogledu trajanja trudnoće prosečno 38 nedelja, obe vrste trudnoća se najčešće završavaju carskim rezom, ICSI plodovi su oko 30 grama teži na rođenju od IVF konceptusa, nešto višeg Apgar skora u 1. minuti, slične učestalosti prijema u NICU, kao i stope mrtvorodenosti, perinatalnog mortaliteta, neonatalnog mortaliteta., što nalazimo i u literaturi.

Što se tiče blizanačkih trudnoća nakon ART, perinatalni ishod se ne razlikuje mnogo od spontane populacije. Naime, smatra se da primena ART dovodi do prednosti kod blizanačkih trudnoća, koje su inače pod većim rizikom preterminskog porođaja i prematuriteta od jednoplodnih trudnoća, pre svega zbog transfera više embriona i nastanka dihorionskih blizanaca. Takođe, i ranija detekcija blizanačkih trudnoća i strožiji antenatalni nadzor su mogući razlog boljeg ishoda ART blizanačkih trudnoća od spontanih blizanačkih trudnoća. Od obstetričkih komplikacija nalazimo povećanu učestalost gestacijskog dijabetesa sa 11.1% u odnosu na 6.8%, shodno podacima u literaturi (Adler-Levy i sar., 2007), ali ima i oprečnih rezultata (Nassar i sar., 2003., Koudstaal i sar., 2000.). U ostalim obstetričkim kategorijama kao što su PIH, antenatalna hemoragija, PPRROM, prevremeni porođaji manje od 37 nedelja gestacije, način završavanja trudnoće nema razlike u odnosu na način nastanka blizanačke trudnoće, ali su rezultati u literaturi oprečni.

Trajanje gestacije je kraće kod ART blizanaca sa 35.87 ± 2.62 nedelje, a 50.4% ART blizanaca će se roditi ispod 37 nedelje gestacije, slično podacima iz literature (van Heersch i sar., 2014). Obe grupe se predominantno porođaju carskim rezom i to elektivnim, ali znatno više kod ART sa 85.4% prema 60.2%. Ostale studije navode značajno manje procenete kod ART trudnoća, ali treba imati na umu da smo konstatovali i visok procenta jednoplodnih trudnoća isto završenih. Kod blizanačkih ART trudnoća dominiraju dečaci, što navode i drugi (Davies i sar., 2012). Najveći broj blizanaca ima telesnu masu manju od 2500 grama (46.7% ART i 49.1%

kontrola), ART bliznac je u proseku lakši 35 grama, ima nižu ocenu po Apgaru u 1. minuti, istu distribuciju telesnih masa, veću učestalost prevremenog porođaja ispod 37 nedelje gestacije, kao i češći prijem u NICU sa dužim boravkom, o čemu postoje oprečni rezultati u literaturi.

U našem istraživanju stope mrtvorodenosti i perinatalni i neonatalni mortalitet su viši u spontanoj populaciji (2.3% i 4.46%) nego u ART blizancima, ali bez značajnosti razlike, što nalazimo u literaturi., kao i učestalost kongenitalnih malformacija, što čini ukupan ishod blizanačkih trudnoća nakon ART povoljniji od spontane populacije. (Isaksson i sar., 2002., Koudstall i sar., 2000).

Ako posmatramo ART blizance i njihov perinatalni i opstetrički ishod, zavisno od vrste metode IVF ili ICSI ,ne nalazimo značajne razlike u pojavi komplikacija i neželjenih efekata. Nakon primene ICSI metode u blizanačkim trudnoćama imamo povećano učestalost javljanja hipertenzivnih poremećaja, što je oprečno nalazima u literaturi (Wooldright i sar., 2006). Primena određene vrste ART metode kod blizanaca ne dovodi do promena trajanja trudnoće, učestalosti preterminskog porođaja ispod 37 nedelje gestacije, PPRM, prosečne telesne mase, LBW, VLBW, Apgar skorova, ako i primena u NICU. Nema razlike u stopama mrtvorodenosti, perinatalnog i neonatalnog mortaliteta, učestalosti kongenitalnih anomalija i hromozmopatija (Romundstadt i sar., 2008., Kallen i sar., 2010).

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze

Radovi u časopisima međunarodnog značaja JCR

Stojnic J, Radunovic N, Jeremic K, Kastratovic Kotlica B, Mitrovic M, Tulic I. Perinatal outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization. Clin Exper Obstet Gynecol, 2013;40(2):277-82.

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja štampani u izvodu

Stankovic V, Surlan L, Radunovic N, Tulic I, Ljubic A, Vidakovic S, Spremovic S, **Stojnic J**, Micic J. Značaj analize rezultata vantelesne oplodnje. Novine u Humanoj reprodukciji, 6. međunarodni simpozijum Cross talk from cell to Human, Beograd, 02-03 decembar, 2011;207-209.

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Doktorska disertacija "Ishodi trudnoća i stanja novorođenčadi nakon primene metoda asistirane reprodukcije" dr Jelene Stojnić predstavlja originalni naučni doprinos u

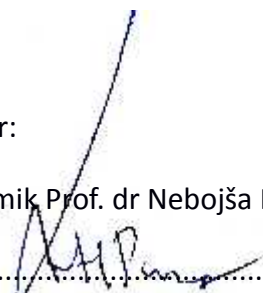
razumevanju mehanizama dejstva i uticaju primene metoda ART na tok i ishod trudnoće, kao i stanje neonatusa. Ovim istraživanjem je ukazano na razlike toka trudnoća nakon IVF i ICSI postupka, kao i razlike u neonatalnom ishodu jednoplodnih i blizanačkih trudnoća u odnosu na spontanu populaciju, kao i razlike u ovim kategorijama u samoj ART populaciji, zavisno od vrste metode IVF ili ICSI. Ovo je prva studija u Srbiji, koja obuhvata 881 ženu sa jednoplodnom trudnoćom (881 novorođenče) i 560 žena sa blizanačkim trudnoćama (1120 neonatusa), za period 2001. -2011. godina. Rezultati ove studije bi mogli da budu osnova za formiranje registra i baze podataka o primeni metode ART u zemlji, kao i broja neonatusa nastalih ovom metodom, sa mogućnost poređenja rezultata sa drugim ART populacijama, i spontanom populacijom, kao i određivanju bezbednosti primene metode.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je originalan i adekvatno izabran, uz savremenu metodologiju rada. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani, uz pažljivu diskusiju, a iz njih izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu izloženog, Komisija smatra da doktorska studija predstavlja originalni naučni doprinos i predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu doktorsku disertaciju dr Jelene Stojnić pod nazivom "Ishodi trudnoća i stanja novorođenčadi nakon primene metoda asistiranе reprodukcije" i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

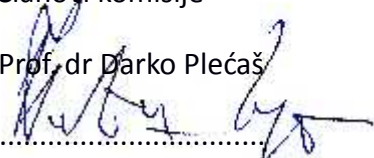
Mentor:

Akademik Prof. dr Nebojša Radunović

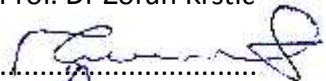
.....


Članovi komisije

Prof. dr Darko Plećaš

.....


Prof. Dr Zoran Krstić

.....


Prof. Dr Ivan Tulić

.....


U Beogradu, 04.02.2015.