

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

др Ђорђе Илић

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Датум и орган који је именовao комисију 15. 09. 2014. године Наставно-научно веће Медицинског факултета Нови Сад, Универзитет у Новом Саду 2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: <ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Александра Капамација, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Гинекологија и опстетриција 2. Проф. др Ана Јовановић (рођ. Митровић), ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и опстетриција 3. Доц. др Александра Трнинић Пјевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Гинекологија и опстетриција
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Ђорђе Лазар Илић 2. Датум рођења, општина, држава: 05. 05. 1970, Нови Сад, Србија 3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом Саду, смер опште медицине – доктор медицине. 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2007. Докторске академске студије клиничке медицине 5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: 6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: „Анализа проблема вишеплодних трудноћа насталих вантелесном оплодњом“
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл. Докторска дисертација систематично и прегледно, јасним стилем анализира проблем вишеплодних трудноћа насталих вантелесном оплодњом уз посебан акценат на идентификовање свих медицинских компликација и последица појаве вишеплодних трудноћа, пре свега након поступака асистираних

репродукције, ширих друштвених последица ових компликација, као и метода за борбу са овим проблемом. Докторска дисертација садржи 179 страна и садржи све неопходне делове научног рада који су организовани у осам поглавља: увод, циљеви истраживања са нагласком на резултате који се очекују, хипотезе истраживања, материјал и методе истраживања, резултати истраживања, дискусија, закључци, литература. Дисертација садржи: 7 слика, 25 табела и 23 графикана. На крају рада изнет је литературни навод од 173 референце.

У свом раду докторска дисертација детаљно анализира све појединости, специфичности и аспекте проблема вишеплодних трудноћа, као и стандарде, трендове и обим појма вантелесне оплодње (ВТО) и друге модалитете асистираних репродуктивних технологија (АРТ) и медицински асистираних репродукције. Идентификује се и наглашава веза ових појава уз закључак да су вишеплодне трудноће компликација и проблем а не успех наведених модалитета лечења инфертилитета. Поред идентификације и описа проблема рад се истовремено бави и литературним испитивањем метода и стратегија за борбу са овим проблемом, а на основу искустава здравствених система које су се избориле са наведеним проблемом.

Дисертација у свом експерименталном делу на сопственом узорку пацијената потврђује наведене претпоставке и доказује да су главне компликације у наведеним трудноћама сама вишеплодност, а не начин концепције као такав (спонтана или настала поступком вантелесне оплодње), те даје научно засновану основу за покретање иницијатива о имплементацији стратегије за борбу са овим проблемом који такође нуди.

Добијени резултати су практично примењиви и научно актуелни, те пружају значајан допринос савременој перинатолошкој пракси, борби са инфертилитетом и укупном организовању друштва и здравственог система у наведеном мултидисциплинарном подухвату.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов рада је јасно формулисан, разумљив, прецизан. У духу је српског језика. У потпуности указује на садржај и суштину рада, и храбро вишеплодне трудноће остварује као проблем.

Увод је написан систематично и указује на комплексност проучене проблематике. Ради свеобухватног сагледавања предмета истраживања, увод паралелно и систематично објашњава комплексност перинатолошких аспеката проблема вишеплодних трудноћа, од етиологије, патогенезе и даљих клиничких импликација и вешто их повезује са специфичностима репродуктивне медицине. У уводном делу поред увођења читаоца у основне појмове инфертилитета, епидемиологије и значаја ове појаве, детаљно се анализира и појам асистираних репродукције како посебног ентитета, њен обим, шири друштвени значај и изазови које она доноси не само у стриктно медицинском већ и у легислативном смислу. Даљи ток увода систематично анализира све аспекте проблема вишеплодних трудноћа по мајку, децу из ових трудноћа и укупно оптерећење друштва и здравственог система и наводи постојеће методе за борбу са овим проблемом. Комплексност дисертације можда се највише огледа у повезивању ових, данас раздвојених, области гинекологије и акушерства – репродуктивне медицине и перинатологије.

Циљ рада био је да се утврди да ли и у нашој средини наведени проблем постоји, да се исти квантификује, како би се стекли услови за анализу проблема на постулатима медицине засноване на доказима, да ли је модус концепције сам по себи проблем или је сама појава вишеплодности доминантан фактор, као и да се даљом анализом проблема и стања у пракси понуде најбоља решења за решавање наведеног проблема. Циљ је јасно дефинисан, свеобухватан и концизан, и јасно задаје смернице дањем постаљању хипотеза.

Хипотезе рада су научно утемељене, јасне и концизне. Истраживачки проблем је јасно дефинисан. Докторска дисертација се заснива на хипотези да су перинатални исходи трудноћа из поступка вантелесне оплодње директно зависни од постојања вишеплодности те да вишеплодне трудноће настале поступцима ВТО показују горе параметре перинаталног исхода у односу на једноплодне трудноће настале поступком ВТО, указујући да је вишеплодност као таква а не модус концепције основни патофизиолошки механизам лошег перинаталног исхода. Додатна хипотеза која јасније дефинише проблем је и да неће постојати значајна разлика у смислу перинаталног исхода између спонтано насталих вишеплодних трудноћа и вишеплодних трудноћа из поступка ВТО, указујући на одсуство модуса концепције као примарног узрока лошег перинаталног исхода.

Циљеви истраживања и радне хипотезе су добро формулисани, јасни и заснивају се на досадашњим

искуствима и научним публикацијама које су се бавиле наведеним проблемом, по утврђеној и научно признатој методологији.

Материјал и методе садрже детаљан, јасан и прецизан опис свих поступака, материјалних алатки и метода који су коришћени за израду дисертације, а који гарантују поновљивост и репродуцибилност добијених резултата. Истраживање је спроведено у две сукцесивне фазе на Клиници за гинекологију и акушерство Клиничког центра Војводине и састојало се из фазе ретроспективне компаративне студије - анализе података порођаја свих испитаница уз идентификовање вишеплодних трудноћа, као и трудноћа за које су постојали подаци о зачећу поступком вантелесне оплодње, у периоду од две године и то почевши од 01.01.2008.године до 31.08.2009. године, као и друге фазе која је проспективним лонгитудиналним праћењем тока и исхода вишеплодних трудноћа из поступка вантелесне оплодње или спонтано зачетих вишеплодних трудноћа, као и једноплодних трудноћа зачетих поступком вантелесне оплодње анализирала ток трудноће и перинаталне исходе за труднице порођене од 01.01.2010. године до 31.12.2010. године. Анализирани су сви релевантни параметри перинаталног исхода пре свега достигнута гестацијска старост и порођајна телесна маса, као и учесталост најзначајнијих клиничких ентитета перинатологије – хипертензивни синдром у трудноћи, гестацијски дијабетес, анемија и др. Методологија прикупљања података била је адекватна, посебно дизајнирана за потребе истраживања, од стране обученог кадра, испоштовани су савремени трендови сакупљања, анализе и интерпретације медицинских информација, уз примену савремене биоистатистичке методологије, у свим фазама израде, како у смислу дескриптивне, тако и компаративне анализе и интерпретације добијених података.

Резултати су систематично, прегледно обрађени и интерпретирани уз примену актуелних трендова статистичке анализе не само кроз изражавање статистичке значајности уочених разлика, већ и кроз јасно и правилно вођење истраживања и читаоца кроз комплексност управљања биомедицинским подацима, а у смислу јасних и објективних закључака који из ових резултата произилазе.

Резултати су приказани јасно и концизно, како текстуално, тако и графички и табеларно, а ради јасне прегледности и без непотребних понављања. Изнети су сви резултати, за које је у методологији рада било наглашено да ће бити обухваћени, и које сама природа проблема зарад квалитетне анализе захтева. Резултати само по себи потврђују претходно постављене истраживачке премисе, оправдавају извођење студије, шири смисао дисертације и представљају основу за изношење утемељених закључака са ширим импликацијама.

Дискусија је написана детаљно, структурирано, систематично и јасно. Посебан квалитет овом делу рада даје не само компарација са претходно публикованим научним резултатима и искуствима, већ и задирање у не стриктно медицинске теме попут легислативних мера, а све је поткрепљено најновијим примерима из светске и европске праксе. Посебан квалитет овом делу рада даје и јасно идентификовање не само предности, већ и недостатака наведене студије. Интерпретација добијених резултата је спроведена систематично, чинећи логичну целину са истим, уз критички осврт на резултате, њихов значај у свакодневној пракси и шире. Интерпретација добијених резултата је адекватна, логична, утемељена на јасним и строгопроверљивим патофизиолошким постулатима и корелацијама, и добро испреплетена са резултатима сличних студија спроведених на дату тему, како је анализирана и наведена литература у датим околностима не само релевантна, и актуелна већ и високо компатибилна са наведеном студијом. Дискусија додатно и сумарно сажима целокупну проблематику, даје посебан акценат на мере за успешну борбу са наведеним проблемом и предлаже протокол рада, уносећи новину у свакодневну клиничку праксу а на темељима медицине засноване на доказима.

Самим тим сумарно задовољава све претпоставке из циљева истраживања, и амбициозне задатке које је аутор себи задао, и ствара логичну основу за закључке рада.

Закључци су представљени на јасан, структурисан и сажет начин. Закључци су последица оба методолошка приступа коришћених у изради дисертације, анализи резултата сопствених истраживања и искустава описаних у стручној и научној литератури, и адекватно, јасно и концизно одговарају на питања и проблематику формулисану у уводном делу, а који су и били инспирација и основ за израду овог дела. Закључци су утемељени на јасним и проверљивим информацијама, дају основа за даље активности у датој области, и готово у целисти потврђују полазну хипотезу.

Литература садржи 173 навода, и указује на свеобухватност анализе проблема. Коришћена литература не само по датуму објављивања представља актуелну потку за дисертацију већ су пажљиво и систематично консултована готово сва релевантна дела која по методологији, обиму, структури и месту публикације, као и другим сциентометријским параметрима представљају најквалитетнију могућу

доступну грађу за разумевање и анализу овак окомлексног и мултидисциплинарног поступка. Посебан квалитет литературних навода је инсистирање на оригиналним изворима медицинских информацијама уз залажење и у историјске репродуктивне медицине и перинатологије.

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

1. Копитовић В, Милатовић С, Трнинић-Пјевић А, Илић Ђ, Новаков-Микић А, Капамаџија А. Influence of stimulation protocols on IVF outcome. HealthMED 2011; вол.5:бр.5:стр.1248-1253. **M23**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Сумарна анализа резултата јасно демонстрира да су АРТ труднице старије од трудница из спонтане концепције (нон АРТ). Једноплодне АРТ трудноће уз просечну старост од 33,5 године, просечну гестацијску старост на порођају од 38,26 гн, удео превремених порођаја од 12,9%, просечну телесну масу од 3258 г, вредности Апгар скова (АС) у првом минуту од 8,35 и у петом минуту од 9,2, стопу царског реза од 65,81%, удео гестацијског дијабетеса (ГДМ-а) од 7,1%, анемије од 41,94% и прееклампсије од 4,52%, има све релевантне параметре супериорније од како АРТ тако и нон АРТ близаначких трудноћа.

АРТ близаначке трудноће показале су просечну старост мајке од 32,9 година, просечну гестацијску старост на порођају од 35,6 гн, удео превремених порођаја од 58,27 %, просечну телесну масу од 2374 г, АС у првом минуту од 7,45 и у петом минуту од 8,65, стопу царског реза од 83,7%, удео ГДМ-а од 15,11%, анемије од 78,42 % и прееклампсије од 12,23%, док су нон АРТ близаначке трудноће показале просечну старост мајке од 28,8 година, просечну гестацијску старост на порођају од 36,08 гн, удео превремених порођаја од 49,71 %, просечну телесну масу од 2433 г, АС у првом минуту од 7,75 и у петом минуту од 8,75, стопу царског реза од 58,33%, удео ГДМ-а од 7,02 %, анемије од 67,84 % и прееклампсије од 11,11%.

Једина статистички значајна разлика АРТ и нон АРТ близаначких трудноћа били су поред година и стопа царског реза, учесталост полихидрамниона, блага разлика у учесталости анемије и превременог прснућа овојака. И у овим параметрима није постојала клинички значајна разлика, док у свим другим параметрима није забележена ни статистичка разлика на поприлично великом узорку, тако да се логично потврђује премиса да АРТ и нон АРТ близанци имају еквивалентне перинаталне исходе који су далеко гори од је АРТ једноплодних трудноћа, тако да број плодова, а не начин концепције одређује ризике негативног тока и исхода трудноћа.

Вишеплодне трудноће након поступака вантелесне оплодње, као и оне спонтано зачете, представљају озбиљан проблем који носи бројне ризике по здравље мајке, деце и целокупног здравственог система. Сам начин зачећа, односно чињеница да ли је вишеплодна трудноћа настала спонтано или након поступака вантелесне оплодње, не представља, по резултатима спроведене студије, додатан фактор ризика за негативан исход трудноће како по мајку тако и по дете.

Једноплодне трудноће из поступака вантелесне оплодње, са друге стране, за све наведене актере представљају далеко бољу опцију, јер су ризици по мајку и дете неупоредиво мањи него у вишеплодним трудноћама и сам поступак вантелесне оплодње не ускраћује овој деци шансу за нормално и здраво рођење.

Учесталост вишеплодних трудноћа након поступака вантелесне оплодње у нашој средини неприхватљиво је велика и морају се хитно и активно спровести мере за њихово смањивање.

Примена закона о асистираној репродукцији, и доступност лакшег, квалитетнијег и обимнијег финансирања поступака вантелесне оплодње за парове уз поштовање жеља инфертилног пара о начину и месту спровођења поступака мора се преузети као обавеза.

Повећање броја циклуса који се финансирају од стране државе, обавеза криопрезервације ембриона у свим поступцима вантелесне оплодње финансираних од стране државе, побољшање лабораторијских

услова, увођење сингле ембрио-трансфера као обавезног начина рада код селектованих пацијенткиња у свим циклусима вантелесне оплодње, као услов за добијање плаћеног поступка вантелесне оплодње, јесте исправно решење у добијању једног здравог детета рођеног у право време.

Мора се успоставити и имплементирати адекватан систем надзора и пријављивања свих поступака лечења инфертилитета који је у складу са националним стратегијама и телима, али и референтним европским ауторитетима. Циљ поступака вантелесне оплодње није и не сме бити само пуко јурење стопа успеха, већ се аспекти безбедности по здравље пацијента морају поставити у први ред.

За постизање овог циља неопходно је развити свест о ризицима вишеплодних трудноћа и порођаја континуираном едукацијом, која се базира на медицини заснованој на доказима, не само у стручним круговима, него и међу пацијентима.

Персонализована медицина, уз индивидуализовани приступ сваком инфертилном пару у свим фазама лечења инфертилитета, мора постати постулат свремене клиничке праксе.

Ово се мора спроводити и огледати у сваком контакту са пацијенткињом, уз њено активно укључивање у процес одлучивања о свим аспектима третмана које је очекују, али тек након подробног и свеобухватног упознавања са релевантним чињеницама од стране лекара.

Искуства других земаља, које су развиле стратегију за решавање проблема вишеплодних трудноћа, говоре о томе да је један од најважнијих предуслова подршка државних структура које ће се активно укључити у решавање овог проблема.

Појам мултидисциплинарности и тимског рада, који се често и олако користи у бројним ситуацијама, можда своју највећу употребу има баш у овој области. Како искуства указују, без активног ангажовања целокупног друштва овај циљ тешко може бити достижан.

Тиме би се створили услови за имплементацију eCET-а као јединог доказаног метода за успешно и предвидиво смањивања стопе мултиплих трудноћа, уз очување успеха саме процедуре вантелесне оплодње, иако је и ово појам који се мора редефинисати.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Мишљење Комисије је да су резултати истраживања систематично, јасно и прегледно приказани и интерпретирани. Тумачење резултата заснива се на најновијим доступним научним сазнањима. Резултати су уверљиви и садрже све битне елементе који омогућују њихово потпуно сагледавање и репродукцибилност. Обрађена тематика је актуелна и научно оправдана. Коришћене статистичке методе у потпуности одговарају истраживању и омогућују доношење валидних закључака, те се начин приказа и тумачења резултата истраживања оцењује **позитивно**.

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
Докторска дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би се истраживање могло поновити, као и све битне елементе и структуру која омогућана адекватно сагледавање једног комплексног проблема.
3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци

Докторска дисертација Асс. др Ђорђа Илића по својој актуелности теме, свеобухватностима добијених резултатима и закључцима представља јасан и оригиналан допринос медицинској науци. Дисертација се јасно и концизно хвата у коштац са горућим проблемима савремене гинекологије и акушерства, задире и повезује две, сада већ раздвојене области ове дисциплине и обезбеђује непобитне и јасне клиничке доказе у нашој средини за тврдње које се већ дуже времена помињу у научним и стручним круговима. Допринос пре свега лежи у обезбеђивању квалитетних доказа о негативном утицају вишеплодности на исход трудноће, а не начина концепције, како је једина призната доктрина медицине данас медицина заснована на доказима, и на основу истих идентификује, квантификује и дефинише проблеме, даје основ за консултативни рад према пацијентима у наведеним областима и предлаже сет применљивих и ефикасних мера за борбу са проблемом вишеплодних трудноћа насталих вантелесном поллодњом по свим нивоима.

4.	Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања Недостатак израживања, како је аутор и сам навео у одељку дискусија лежи у првој ретроспективној фази студије, где се услед недостатака у свакодневном сакупљању и надзору управљања медицинским информацијама који су присутни у нашем здравственом систему оставља могућност утицаја неадекватног и несистематичног рада који се среће у пракси на резултате саме студије. Ово се пре свега односи на неке ређе анамнестичке податке о компликацијама у трудноћи, а за које се не може гарантовати да су у реалним клиничким околностима ретроспективно били скроз репрезентативни. Ово је глобални недостатак ретропсективних истраживања. Ипак, комплементарност и компарабилност резултата из проспективног дела истраживања која су у складу са добијеним резултатима из ретропсективног дела указују да овај методолошки недостатак није негативно утицао на резултате студије.
X	ПРЕДЛОГ:
	На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
	На основу укупне оцене дисертације Комисија предлаже Наставно научно већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација Асс. др Ђорђа Илића, под насловом „Анализа проблема вишесплодних трудноћа насталих вантелесном оплодњом“, прихвати, а кандидату одобри јавна одбрана.

датум: 17. 09. 2014.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ:

Проф. др Александра Капамација, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Гинекологија и опстетриција

Проф. др Ана Јовановић (рођ. Митровић), ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и опстетриција

Доц. др Александра Трнинић Пјевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Гинекологија и опстетриција

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.