

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13. 06. 2016. godine, broj 5940/05 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„**Maternalni i perinatalni ishodi trudno a nastalih vantelesnom oplodnjom kod žena starijeg životnog doba**“ kandidata dr Nebojše Ze evi a, zaposlenog na Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni Front“ u Beogradu. Mentor je Prof dr Snežana Raki .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Mladenko Vasiljevi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. Dr Aleksandar Juriši , docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Dr Slaviša Staniši , professor Medicinskog fakulteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

R E F E R A T

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Nebojše Ze evi a napisana je na ukupno 75 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Disertacija je dokumentovana sa 17 tabela i 8 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** su opisane metode arteficialnih reproduktivnih tehnologija u tretmanu neplodnosti, razlozi za smanjenje koncepcije sa godinama života. Od arteficialnih reproduktivnih tehnika opisani su vantelesna oplodnja, transfer gameta u jajovode, transfer zigota u jajovode i injekcija spermatozoida u citoplazmu jajne elije. Navedeni su i potencijalni rizici kako po majku tako i po plod u toku primene ovih metoda. Posebno je istaknuto da hemodinamske, bubrežne, respiratorne i endokrine promene koje su prisutne u fiziološkim trudno ama i kod mla ih žena imaju posebno nepovoljan efekat kod starijih žena. Prevalenca hipertenzije, sr anih oboljenja, hroni nih plu nih bolesti, bubrežnih oboljenja i dijabetesa je u zna ajnom porastu u žena starijih od 45 godina života. Poseban zna aj je dat komplikacijama koje se javljaju u trudno i kod žena odmakle životne dobi, kao i uzrocima pove anog perinatalnog morbiditeta i mortaliteta kod ovih žena.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uestalosti negativnih uticaja po majku i plod kod ispitanica podvrgnutih IVF proceduri, a koje su starije od 40 godina.

Upoređivanje uestalosti negativnih ishoda po majku i plod kod starijih ispitanica podvrgnutih proceduri IVF sa ispitanicama starijim od 40 godina koje su trudnoće ostvarile prirodnim putem.

U poglavlju **materijali metode** je navedeno da se radi o kohortnoj studiji u koju su bile uključene sve trudnice starije od 40 godina, a koje su u toku trudnoće bile hospitalizovane na Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni Front“ u Beogradu u periodu 01. 01.2007 godine do 31.12.2015. godine. Jednu kohortu činile su trudnice kod kojih je urađena procedura IVF, a drugu kontrolnu kohortu one kod kojih je trudnoća ostvarena prirodnim putem. Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su porođaj nakon 28 nedelje gestacije i porođajna telesna masa ploda na rođenju veća od 1000 grama. Ispitanice su u istraživanju praćene od 28 nedelje trudnoće do 7 dana nakon porođaja. U istraživanju su registrovane sledeće varijable: parametri praćenja kod majke i parametri praćenja kod ploda odnosno deteta. Kod majke su praćene socijalnodemografske varijable, varijable u vezi sa reproduktivnom istorijom i aktuelnom trudnoćom, varijable sa zdravstvenim stanjem pre koncepcije, perinatalnim i postpartalnim zdravstvenim stanjem. Parametri praćenja kod ploda odnosno deteta bili su: Apgar skor u 1 i 5 minutu porođenju, antropometrijski parametri, patološka stanja, poremećaji i oboljenja. Podaci o svim ispitivanim varijablama prikupljeni su prema istraživačkom protokolu pretraživanja Zdravstvenog informacionog sistema. Primarno dobijeni podaci analizirani su deskriptivnim statističkim metodama, metodama za testiranje razlike i metodama za modelovanje odnosno prediktora i ishoda. Od deskriptivnih statističkih metoda primenjene su mere centralne tendencije, mere varijabiliteta i pokazatelji strukture izraženi procentima. Razlike u uestalosti testirane su primenom Pirsonovog hi-kvadrat testa ili Fišerovog testa ta ne verovatnoće. Razlike numeričkih vrednosti testirane su primenom t-testa odnosno Man-Vitnjevog testa. Statističke hipoteze testirane su na nivou značajnosti od 0,05,

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

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 103 domaće i inostrane reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U studiju je bilo uključeno ukupno 672 pacijentkinje, od čega su ispitivane u grupu i ule 372 pacijentkinje koje su ostvarile trudnoću u metodom van telesne neoplodnje, a kontrolnu grupu je sačinjavalo 300 pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću u prirodnom putem. Pacijentkinje koje su ostvarile trudnoću u metodom asistiranu reproduktivnu tehnologiju bile su značajno starije od pacijentkinja koje su ostvarile trudnoću u prirodnom putem. U odnosu na paritet pacijentkinja, u ispitivanoj grupi ja značajno više bilo prvorođetki nego u kontrolnoj grupi. Pacijentkinje koje su ostvarile trudnoću u prirodnom putem imale su značajno veći broj prethodnih trudnoća. Pacijentkinje ispitivane u grupi imale su veću učestalost operacija i unutrašnjim genitalnim

organima putem laparoskopije ili putem laparotomijom. Endometrioza je bila značajno češće zastupljena kod pacijentkinja koje su ostvarile trudno u metodom vantelesnog oplodjenja. U ispitivanoj grupi pacijentkinja su češće bile zastupljene s bolestima, Diabetes mellitus tip II, trombofilije, bronhijalna astma, gestacijska hipertenzija i preeklampsija. Pacijentkinje koje su ostvarile trudno u vantelesnom oplodnjom imale su značajno veći procenat gemelarnih trudnoća. Što se tiče komplikacija u trudnoći, placenta previja je značajno češće bila zastupljena u ispitivanoj grupi dok je karlična prezentacija češće bila zastupljena u kontrolnoj grupi. Nije nađena značajna razlika u zastupljenosti pretečne asfiksije fetusa između ove dve grupe pacijentkinja. Procenat porođaja završenih carskim rezom u ispitivanoj grupi trudnica bio je značajno veći nego u kontrolnoj grupi tj pacijentkinje koje su ostvarile trudno u vantelesnom oplodnjom imale su značajno veći broj porođaja završenih carskim rezom. U odnosu na gestacijsku starost trudnoće i vreme porođaja, pacijentkinje koje su spontano ostale trudne su značajno češće imale porođaje u veći gestacijskoj starosti u odnosu na pacijentkinje ispitivane grupe. Procenat postporođajnih komplikacija između pacijentkinja ove dve grupe nije se značajno razlikovao. Deca rođena iz trudnoća koje su nastale vantelesnom oplodnjom imala su lošiji ishod na rođenju, odnosnu manju ocenu Apgar skora kao i manju porođajnu težinu. Nije nađena statistički značajna razlika u broju mrtvororođene dece između ove dve grupe pacijentkinja. Uestalost urođanih anomalija ploda bila je značajno veća kod trudnica koje su trudno u ostvarile metodom vantelesnog oplodjenja. Procenat nezrele dece na rođenju, perinatalne asfiksije i tortikolisa kod dece bio je značajno veći kod trudnica koja je trudno nastala metodom vantelesnog oplodjenja. Kod dece kod kojih je u toku trudnoće od strane ginekologa verifikovan negativan ishod bilo je uestalije stanje nakon uginuća fetusa in utero, stanjenakoninvazivneprenatalnedijagnostikeiskerlaž, a tokomtrudnoesuuestaliji bili hipertenzija, preeklampsija, intrauterusni zastoj u rastu ploda, abrupcija posteljice i višeplodna trudnoća. Ove razlike kod trudnica iz ispitivane i kontrolne grupe su bile na granici statističke značajnosti.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ova studija je bila fokusirana na trudnice sa uznapredovalom starošću u kojima pacijentkinje starije od 40 godina, a koje su se prethodno lečile od steriliteta i koje su ostvarile trudno u metodama arteficialnih reproduktivnih tehnologija. Zbog odlaganja rađanja broj pacijentkinja koje traže pomoć ginekologa s ciljem tretmana steriliteta je zadnjih godina značajno u porastu. Kod žena se nakon 30 godine života smanjuje reproduktivna sposobnost. Pacijentkinje sa smanjenom ovarijalnom rezervom imaju veći u stopu spontanih pobađaja i imaju nižu stopu živorođene dece. U ovoj studiji je pokazano da su pacijentkinje koje su ostale trudne uz pomoć metoda reproduktivnih tehnologija bile značajno starije životne dobi u odnosu na one koje su ostale trudne prirodnim putem. Pacijentkinje koje su ostvarile trudno u metodom vantelesnog oplodjenja imale su ranije češće pelvi neinflamatorne bolesti i endometriozu. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima drugih autora. Poslednjih godina zabeležena je pandemija bolesti štitaste žlezde. Ova funkcija štitaste žlezde od velikog je značaja za reproduktivno zdravlje žene. U poslednje vreme veliki broj studija u svetu su pokazale povezanost između postojanja

insuficijencije tireoidne funkcije i lošeg neuropsihološkog razvoja potomstva kao i povećanog procenta spontanih poba i prevremenih porođaja. Poremećena funkcija štitaste žlezde bila je često zastupljena kod naših pacijentkinja iz ispitivane grupe. Uticaj dijabetesa na trudnoću je nepovoljan. Incidenca dijabetesa je često veća kod pacijentkinja starije životne dobi. Procenat komplikacija u trudnoći je značajno veći i kod trudnica sa dijabetesom. Nasledne trombofilije predstavljaju faktor rizika za vaskularna oboljenja. Ovaj rizik se povećava u trudnoći. Mnoge studije su pokazale da je kod trudnica sa trombofilijama prisutan povišen rizik od lošeg perinatalnog ishoda za fetus, razvoja preeklampsije, abrupcije posteljice, kasnih poba i intrauterusne smrti ploda. U našoj studiji gestacijska hipertenzija i preeklampsija su bile često zastupljene u trudnicama koje su ostvarile trudnoću u metodi vantelesnog oplodjenja a one su bile i starije životne dobi, što se slaže sa rezultatima drugih istraživanja. Procenat prevremenih porođaja kod ovih trudnica je značajno veći, što povećava procenat perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. U našoj ispitivanoj grupi značajno je bio manji broj izvedenih invazivnih prenatalnih dijagnostičkih procedura kao što je amniocenteza. Ovo se objašnjava strahom od rizika da dođe do poba i posle amniocenteze pa su se naše pacijentkinje iz ispitivane grupe često opredeljivale za neinvazivni NIPT test. Rastući trend u svetloj anamnezi u kasnijim godinama života doveo je do povećanja procenta porođaja završenih carskim rezom. Ovom trendu svakako doprinosi veliki procenat porođaja kod trudnica posle 40 godine života koje su trudnoću u ostvarile nekom od metoda arteficialne reprodukcije. I u našem ispitivanju procenat porođaja završenih carskim rezom bio je značajno veći u ispitivanoj grupi trudnica. Procenat prevremenih porođaja u našoj ispitivanoj grupi trudnica bio je značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu. Naši rezultati su slični rezultatima drugih autora. Kod prevremeno rođene dece veći je procenat perinatalnog morbiditeta i mortaliteta. Procenat kongenitalnih anomalija kod dece iz trudnoća nastalih vantelesnom oplodnjom nakon 40 godine života bio je veći u odnosu na trudnoće nastale prirodnim putem. Godine života, pozitivna porodna anamneza, gestacijski dijabetes, gojaznost, izloženost majke različitim toksinima povećavaju rizik za rađanje dece sa urođenim anomalijama. Žene iz ispitivane grupe su po svaku cenu težile ka materinstvu u cilju spremanja postnatalnu borbu u smislu korekcije anomalija i deformiteta. U stalnoj prezentaciji značajno je često u našoj ispitivanoj grupi što se objašnjava većim procentom prematuriteta i ranijeg završavanja porođaja. Visoka statistička značajnost između procenta gemelarnih trudnoća u ispitivane i kontrolne grupe nedvosmisleno ukazuje da procesi vantelesne oplodnje favorizuju nastanak gemelarnih trudnoća a same gemelarne trudnoće utiču na lošije perinatalne ishode, posebno kod trudnica ispitivane grupe. U našem ispitivanju trudnice koje su trudnoću u ostvarile prirodnim putem rađale su decu većeg gestacijske starosti nego trudnice iz ispitivane grupe, sa većom zrelošću na rođenju, višim Apgar skorom i manjim neonatalnim komplikacijama. Kada su u pitanju prediktivne vrednosti kako neonatalnih, tako i maternalnog ishoda, ovom studijom nisu dobijeni adekvatni zaključci. Uzrok tome je relativno mali uzorak ispitanica koji je podlegao statističkoj analizi, iako je naizgled ispitivani uzorak veliki. Neophodna su dalja istraživanja, eventualno metaanalize kada je u pitanju predikcija ishoda ove rizikne grupe, s obzirom da se pretpostavlja da će broj ovakvih pacijentkinja nesumnjivo rasti u budućnosti.

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

1. Rakic S, Zecevic N, Jankovic-Raznatovic S, Vasiljevic M, Anicic R. Obstetric and neonatal outcomes in women aged 40 years or older after in vitro fertilization. Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology, ISSN : 0390-6663, proof 2016; 3371/35.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Maternalni i perinatalni ishodi trudnoća nastalih vanmateričnom oplodnjom kod žena starijeg životnog doba“ dr Nebojše Zečevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja metoda arteficialnih reproduktivnih tehnologija koje se primenjuju u tretmanu neplodnosti i odnosu metode vanmateričnog oplodnjenja na maternalni i perinatalni ishod kod žena starije životne dobi, tj. posle 40. godine života. Dokazano je da je procenat komplikacija u trudnoći i kao i perinatalni morbiditet i mortalitet značajno veći i kod ovih pacijentkinja u odnosu na pacijentkinje iste životne dobi koje su trudnoću ostvarile prirodnim putem.

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 sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veće u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Nebojše Zečevića i odobri njenu javnu odbranu.

U Beogradu, 22.06.2016. god.

Članovi Komisije

1. Prof. Dr Mladenko Vasiljević

2. Doc. Dr Aleksandar Jurišić

3. Prof. dr Slaviša Stanišić

Mentor

Prof. Dr Snežana Rakić
