

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU  
MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U NIŠU  
ODBORU ZA POSLEDIPLOMSKE STUDIJE**

**PREDMET:**

**Stručna ocena i mišljenje o izrađenoj doktorskoj disertaciji dr Milana Trenkića**

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu od 27.04.2016. godine, a na predlog odbora za doktorske disertacije, prihvaćen je izveštaj mentora prof. dr Jasmine Popović o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata dr Milana S. Trenkića pod naslovom **“Uticaj protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma na ishod vantelesnog oplodjenja”**.

U skladu sa ovom odlukom imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sledećem sastavu:

1. Prof. dr Radomir Živadinović – predsednik, Medicinski fakultet Niš
2. Prof. dr Jasmina Popović - mentor i član, Medicinski fakultet Niš
3. Doc. dr Milan Stefanović- član, Medicinski fakultet Niš
4. Prof. dr Vesna Kopitović- član, Medicinski fakultet Novi Sad
5. Prof. dr Artur Bjelica- član, Medicinski fakultet Novi Sad

Komisija je proučila doktorsku disertaciju dr Milana S. Trenkića i Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu podnosi sledeći

**IZVEŠTAJ**

***I Opšti podaci***

Tema za izradu doktorske disertacije dr Milana S. Trenkića pod naslovom “Uticaj protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma na ishod vantelesnog oplodjenja” odobrena je rešenjem broj 04-KM-87/08 na osnovu odluke Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu i saglasnosti Univerziteta u Nišu. Doktorant dr Milan S. Trenkić, specijalista ginekologije i akušerstva obavio je istraživanje u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Nišu i Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

***II Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi***

Doktorska disertacija **“Uticaj protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma na ishod vantelesnog oplodjenja”** predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad sa značajnim doprinosom u oblasti ginekologije i akušerstva, posebno infertiliteta i humane reprodukcije. Naslov doktorske disertacije je u potpunosti saglasan sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Disertacija sadrži sve predviđene sastavne delove i pisana je u skladu sa principima naučno-istraživačkog rada. Postavljeni ciljevi istraživanja, kao i metodologija nisu menjani u odnosu na odobreno.

### **III Tehnički opis disertacije**

Doktorska disertacija ima ukupno 149 strana, numerisanih 135 strana čine 8 poglavlja doktorske disertacije: uvod, pregled literature, cilj istraživanja, ispitanice i metode istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaključak i literatura. Pored navedenog sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, listu skraćenica, biografiju i izjave autora. Disertacija sadrži 45 tabela, 7 grafikona, 7 slika. Broj bibliografskih podataka je 267. Tekst je pisan u Microsoft Word, font Times New Roman, veličine 12 pt.

### **IV Sadržajna struktura disertacije**

Izrađena doktorska disertacija dr Milana S. Trenkića pod naslovom “Uticaj protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma na ishod vantelesnog oplođenja” predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad sa jasno postavljenim ciljevima koji su u skladu sa zadatom temom. Disertacija obuhvata opširan prikaz najnovijih svetskih saznanja vezanih za infertilni problem pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom i njihovo lečenje metodom vantelesnog oplođenja. U realizaciji istraživanja primenjivana je savremena i adekvatna metodologija. Rezultati su temeljno statistički obradjeni i dobro dokumentovani tabelama i grafikonima, a zaključci do kojih se došlo daju lekarima jasne smernice o postupanju i sprovođenju vantelesnog oplođenja kod pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom.

U **uvodnom delu rada** kandidat daje kratko objašnjenje šta je policistični ovarijalni sindrom, kako se manifestuje i zbog čega je on posebno zanimljiv medicinskoj javnosti. Daje kratki prikaz njegove kliničke slike i objašnjenje da je policistični ovarijalni sindrom čest nalaz u žena sa infertilitetom.

U poglavlju **pregled literature** dato je objašnjenje kako se definiše policistični ovarijalni sindrom i kojim se znakovima i simptomima karakteriše. Zbog heterogenosti kliničke slike i nepostojanja jedinstvenog dijagnostičkog kriterijuma prikazani su najčešće korišćeni dijagnostički kriterijumi. Prikazana je učestalost ovog sindroma i koje sve kliničke karakteristike ima. Izneti su najnoviji podaci o etiologiji, i u skladu sa najnovijom literaturom objašnjen jedan od najsloženijih patofizioloških mehanizama nastanka policističnog ovarijalnog sindroma. Dat je detaljan pregled posledica i rizika koje ovaj sindrom nosi sa sobom. U ovom poglavlju detaljno je objašnjen postupak i metode lečenja infertilnih pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom. Kao alternativni tretman lečenja ovakvih pacijentkinja rezistentnih na *in vivo* metode objašnjena je mogućnost lečenja *in vitro* fertilizacijom ili vantelesnim oplođenjem.

Nakon teorijskog obrazloženja značaja istraživanja kandidat je postavio sledeće **ciljeve istraživanja**:

1. Procena ishoda vantelesnog oplođenja tj. utvrđivanje procenta (kliničkih trudnoća i pobačaja) kod žena sa PCOS-om i žena sa tubarnim uzrokom steriliteta.
2. Utvrđivanje uticaja policističnog ovarijalnog sindroma na tok vantelesnog oplođenja.
3. Ispitati koji protokol ovarijalne stimulacije kod pacijentkinja sa PCOS-om ima najveći uspeh (veći broj zrelih jajnih ćelija, veći broj kliničkih trudnoća) a manji rizik od nastanka ovarijalnog hiperstimulacijskog sindroma.
4. Utvrditi da li postoji razlika u kvalitetu embriona, na osnovu morfologije i dinamike razvoja embriona, na dan embriotransfera između ispitivane i kontrolne grupe, kao i između primenjenih protokola ovarijalne stimulacije.

5. Ispitati kakav uticaj imaju godine života, indeks telesne mase, vrednosti anti-Mullerovog hormona i upotreba metformina na ishod vantelesnog oplođenja kod pacijentkinja sa PCOS-om.

U poglavlju *ispitanice i metode* opisani su metodološki postupci korišćeni pri izradi doktorske disertacije. Radi se o prospektivnoj, komparativnoj studiji u kojoj je studijsku grupu činilo 123 pacijentkinje sa policističnim ovarijalnim sindromom. Pacijentkinje da bi bile uključene u studiju morale su da ispune kriterijume propisane Rotterdamskim konsenzusom iz 2003. godine. Kontrolnu grupu sačinjavalo je 94 pacijentkinje koje su takođe bile uključene u Nacionalni program vantelesnog oplođenja Ministarstva zdravlja Republike Srbije ali zbog tubarnog uzroka infertiliteta. Kod svih ispitanica morali su biti urađeni svi dijagnostički postupci ispitivanja pre ulaska u program vantelesnog oplođenja a po kriterijumima Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje i po protokolima Klinika. Jasno su definisani kriterijumi za uključenje i isključenje iz istraživanja, kao i parametri koji su praćeni tokom istraživanja. Precizno je opisan postupak dobijanja jajnih ćelija, semena, inseminacije jajnih ćelija, evaluacije fertilizacije i kontrole razvoja embriona. Procena kvaliteta embriona vršena je na osnovu strogo definisanih kriterijuma. Dobijeni rezultati su sistematizovani, grupisani i formirana je baza podataka. Statistička obrada podataka urađena je u programskom paketu SPSS 15.0. U analizi podataka primenjen je adekvatan *statistički metod* koji je detaljno objašnjen.

*Rezultati istraživanja* su dobro sistematizovani, detaljno i pregledno prikazani u tabelama i grafikonima. U prikazu rezultata kako policistični ovarijalni sindrom deluje na tok i ishod vantelesnog oplođenja počinje se analizom starosti, indeksom telesne mase i hormonskom statusu pacijentkinja ispitivane i kontrolne grupe. Date su karakteristike ovarijalnog odgovora na stimulaciju, procenjen kvalitet dobijenih i transferiranih embriona i procenjivana klinička efikasnost postupka kod pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom i tubarnim uzrokom infertiliteta. Razmatran je uticaj dva najčešće primenjivana protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma. Analizirane su karakteristike ovarijalnog odgovora kod oba protokola, kvalitet dobijenih embriona i poređena njihova klinička efikasnost. Posebno je analizirana pojava ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma u zavisnosti od primenjenog protokola. Razmatrana je i procenjivana upotreba oralnih antidijabetika kod pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom. Zatim je razmatran uticaj vrednosti anti-Mullerovog hormona, indeksa telesne mase i godina starosti na tok i ishod vantelesnog oplođenja.

U poglavlju *diskusija* kandidat analizira dobijene rezultate i izvodi relevantne zaključke. Dobijeni rezultati upoređeni su sa velikim brojem podataka drugih autora iz dostupne aktuelne literature.

Navedeni *zaključci* proističu iz rezultata rada, sadrže odgovore na postavljene ciljeve istraživanja i otvaraju nove perspektive u lečenju pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom metodom vantelesnog oplođenja. Zaključci ukazuju da pacijentkinje sa policističnim ovarijalnim sindromom postižu slične stope kliničkih trudnoća kao pacijentkinje sa tubarnim uzrokom infertiliteta. Ovarijalni hiperstimulacioni sindrom kao jatrogena komplikacija javlja se isključivo kod pacijentkinja sa policističnim ovarijalnim sindromom. Upotreba protokola sa antagonistima GnRH povezana je sa kraćim trajanjem stimulacije i postizanjem sličnih stopa kliničkih trudnoća. Ne postoje dokazi da upotreba metformina povećava stopu kliničkih trudnoća ali statistički značajno redukuje rizik od razvoja ovarijalnog hiperstimulacionog sindroma. Postoji snažan pozitivan odnos između serum koncentracija anti-Mullerovog hormona i odgovora jajnika na stimulaciju gonadotropinima. AMH ne utiče na stopu kliničkih trudnoća i stopu komplikacija trudnoće. Umerena gojaznost povezana je sa manjim brojem zrelih jajnih

ćelija i manjim brojem kvalitetnih embriona, ali pošto je broj dobijenih jajnih ćelija i dobijenih embriona u PCOS pacijentkinja generalno veći to nije uticalo na stopu kliničkih trudnoća. Takođe, primećen je trend povećanja incidence OHSS-a sa smanjenjem BMI. Povećanjem godina starosti rezultati uspeha VTO su lošiji. Pacijentkinje starije od 35 godina imaju slabiji ovarijalni odgovor na kontrolisanu ovarijalnu stimulaciju.

Poslednje poglavlje, *literatura*, sadrži 267 referenci, novijeg datuma, uglavnom stranih autora i sa engleskog govornog područja.

#### ***V Ocena naučnog doprinosa doktorske disertacije***

Doktorska disertacija pod nazivom “Uticaj protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma na ishod vantelesnog oplođenja ” predstavlja originalan i samostalni naučno- istraživački rad kandidata sa značajnim doprinosom u oblasti ginekologije i akušerstva, posebno infertiliteta i asistirane reproduktivne tehnologije. Postavljene hipoteze i ciljevi doktorske teze su vrlo aktuelni. Za proveru naučne hipoteze i postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom, i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. Primenjena je adekvatna statistička metodologija. Rezultati doktorske disertacije predstavljaju značajan doprinos u formiranju kliničkog protokola postupanja prema pacijentkinjama sa policističnim ovarijalnim sindromom. Izvedeni zaključci proističu iz dobijenih rezultata i otvaraju mogućnost daljeg istraživanja.

#### ***VI Ocena kandidata***

Prilikom izrade doktorske disertacije kandidat **dr Milan S. Trenkić** pokazao je sklonost za adekvatan izbor savremene i vrlo aktuelne teme i studioznu analizu aktuelnih problema u lečenju velikog procenta infertilnih pacijentkinja metodom vantelesnog oplođenja. Kandidat je pokazao sposobnost za primenu adekvatne metodologije naučnog istraživanja, sposobnost korišćenja referentne literature, temeljan pristup problemu i visoki stepen analitičnosti.

## ZAKLJUČAK KOMISIJE

Doktorska disertacija **dr Milana S. Trenkića**, pod nazivom “**Uticaj protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma na ishod vantelesnog oplodjenja**” je obimna studija izrađena prema principima naučno-istraživačkog rada i predstavlja originalan i naučno zasnovan rad izuzetnog kliničkog značaja u oblasti ginekologije i akušerstva, posebno infertiliteta i asistirane reproduktivne tehnologije. Doktorska disertacija je uspešno realizovana u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Dobijeni rezultati su jasno prikazani i zaključci daju jasne odgovore na postavljene ciljeve istraživanja. Korišćena je aktuelna literatura novijeg datuma kako u uvodu, tako i u diskusiji, pri komparaciji dobijenih rezultata iz dosadašnjih studija. Ovim je kandidat **dr Milan S. Trenkić** pokazao sposobnost za istraživački rad, adekvatno korišćenje metodologije rada i literature, kao i sposobnost za adekvatnu interpretaciju dobijenih rezultata.

Na osnovu svih navedenih podataka, komisija u navedenom sastavu prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju **dr Milana S. Trenkića**, pod nazivom “**Uticaj protokola stimulacije kod policističnog ovarijalnog sindroma na ishod vantelesnog oplodjenja**” i predlaže Odboru za posle-diplomske studije i Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu izrađene doktorske disertacije i pokrene postupak za njegovu javnu usmenu odbranu.

### Komisija za ocenu i odbranu izrađene doktorske disertacije:

Prof. dr sc. med.  
**Radomir Živadinović**  
specijalista ginekologije i  
obstetrike  
\_\_\_\_\_  
**Prof. dr Radomir Živadinović** – predsednik  
Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Jasmina Popović-mentor i član  
Medicinski fakultet Niš

Doc. dr Milan Stefanović- član  
Medicinski fakultet Niš

Prof. dr Vesna Kopitović- član  
Medicinski fakultet Novi Sad

Prof. dr Artur Bjelica- član  
Medicinski fakultet Novi Sad