

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-4387/4-3 од 23.6.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Зоранчета Петановског, под називом:

„Упоредна анализа ефикасности рекомбинантних и природних гонадотропина у процесу *in vitro* фертилизације”

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Мирјана Варјачић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство
- 3. проф. др Александар Димовски**, члан, редовни професор Фармацеутског факултета у Скопљу, за уже научне области Молекуларна биологија и генетика, Имунологија и имунохемија и Фармакогенетика

2.1 Кратка биографија кандидата

Зоранчо Петановски је рођен 16.07.1959. године у Битољу. Завршио је Општу гимназију 1978. године у Битољу, а Медицински факултет у Скопљу 1984. године. Специјализацију из гинекологије и акушерства је завршио на Медицинском факултету у Скопљу 1993. године. Током 2008. године је магистрирао на Универзитету „Св.Ћирило и Методије“ у Скопљу. Примаријус је постао 2003. године. Од 1988. до 2005. године радио је у Специјалној болници за Гинекологију и акушерство – Чаир, Скопље, а од 2005. године ради у Првој Приватној општој болници – РеМедика – Скопље.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Упоредна анализа ефикасности рекомбинантних и природних гонадотропина у процесу *in vitro* фертилизације”

Предмет: Утврђивање разлика у ефикасности рекомбинантних према природним гонадотропинима у процесу *in vitro* фертилизације. Тражиће се одговор на питање дали постоји индуктор контролиране оваријалне стимулације који даје боље ефекте у погледу броја, квалитета јајних ћелија и ембриона, те у постизању бремености и

доласку на свет здраве и за живот способне индивидуе. У исто време пратиће се и безбедност самог лека по здравље пацијенткиња те однос трошкова и ефеката примењене терапије.

Хипотезе:

- Не постоји разлика у ефикасности рекомбинантних према природним гонадотропинима у погледу постизања клиничке бремености и рођења здраве деце после процеса *in vitro* фертилизације.
- Старосна доб пацијенткиње, хормонална резерва јајника и број преантралних фоликула игра круцијалну улогу у успеху контролисана оваријалне стимулације (КОС–а) и ИВФ-а. Пацијенткиње са повишеним базалним нивоима FSH и E2 имају слабије резултате у процесу КОС - а и *in vitro* фертилизације.
- Ендометриоза, гијазност и пушење смањују ефикасност *in vitro* фертилизације.
- Дисконтинуирана доза „step up“ или „step down“ апликације гонадотропина доноси лошије резултате код КОС а, за разлику од континуиране, непромењене дозе. Код нормогонадотропних пацијенткиња најнижи ниво LH за коректну стероидогенезу је 1. Испод те границе добивају се лошији резултати а расте и број не-квалитетних бремености. Високе вредности E2 доносе лошију регулацију ендометријума те лошије резултате од *in vitro* фертилизације.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио два рада у целини у домаћим часописима са рецензијом, у којима је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- З. Петановски, М. Хаџи Лега, В. Стојановска, Д. Шушлевски (2009) Возраста на жената како маркер во успехот на *in vitro* фертилизацијата кај нормогонадотропни сосотојби; *Medicus*, vol.XII, (2), 94 -102. (Часопис има рецензије, није категорисан)
- З. Петановски, М. Хаџи Лега, В. Стојановска, С. Салтировски, (2009) Корелација помеѓу бројот на преантралните фоликули и успехот на *in vitro* фертилизацијата; *Medicus*, voll XII, (2), 103-111. (Часопис има рецензије, није категорисан)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Дефиниција стерилитета подразумева изостанак трудноће после прве године слободних сексуалних односа, без употребе било каквих контрацептивних средстава. Асиситирана репродукција је кључ за решавање тог проблема. IVF (*In vitro fertilization*)-вантелесно оплођивање представља један од тих поступака.

Успех код *in vitro* фертилизације (ИВФ) директно зависи од оптимизације контролисана оваријалне стимулације (КОС), ради добијања ооцита и ембриона одличног квалитета. Са друге стране не сме се занемарити, односно свести на минимум моменат медицинских компликација самог процеса.

Што се тиче индуктора контролисане оваријалне стимулације углавном се користе 2 типа гонадотропина.

- Природни гонадотропини: НМГ - хумани менопаузални гонадотропин и α -FSH - уринарни фоликулостимулирајући хормон
- Рекомбинантни гонадотропини : γ -FSH - рекомбинантни фоликулостимулирајући хормон

У стандардним протоколима КОС-а, свакако је укључен и GnRh агонист или антагонист с циљем супресије хипофизе као и превенција превременог скока LH. Главне разлике између γ -FSH с једне стране и α -FSH те НМГ с друге стране је LH који је присутан код уринарних препарата.

ПРИРОДНИ ГОНАДОТРОПИНИ

Хумани менопаузални гонадотропин садржи 75 IU фоликулостимулирајућег хормона (FSH) и 75 IU лутеотропног хормона (LH). У синтези НМГ учествује 5 различитих FSH изохормона и до 9 врста LH. Ове разлике могу бити одговорне за варијације КОС-а када се употребе различити препарати. Код естрахованих уринарних препарата FSH садржи мање од 5 % протеинског састава. Специфична активност ових препарата најчешће не прелази количину од 150 IU mg протеина. Даљна пречишћења НМГ-а континуирано смањују активност LH, а то доводи до комерцијалног пречишћеног облика FSH. Овај облик FSH (ρ FSH) био је етаблиран средином 1980 године и био је исти продукт као и НМГ али са одстрањеном LH компонентом помоћу имуноафинитетне хроматографије.

РЕКОМБИНАНТНИ ГОНАДОТРОПИНИ γ -FSH

Рекомбинантни фоликулостимулирајући хормон γ -FSH, постао је доступан за клиничку употребу раних 90 година прошлог века. Предности γ -FSH а су следеће: боља повезаност и конзистентност група јер су изоморфи FSH контролисани. Сама припрема γ -FSH је комплетно ослобођена LH, његова пречишћеност је већа од 99% од протеинске не-гонадотропне компоненте. То резултује са ниском имуном реакцијом на лек. Супкутани пут администрација пак са своје стране омогућује самоадминистрацију лека.

КЛИНИЧКА ИСКУСТВА

У студији Cochrane групације биле су анализирани рандомизирани контролисани студије које су се односиле на НМГ и γ FSH. У целини је било анализирано седам одвојених студија.(Jansen 1998, Gordon 2001, Ng 2001, Strehler 2001, Westergaard 2001, Diedrich 2002, Serhal 2000). У три студије као НМГ је био коришћен препарат Menogon (Ferring), у две Humegon (Organon), а у по једној студији коришћени су Pergonal

(Serono) и Menopur (Fering). Kao r-FSH у четири студије је коришћен Gonal F (Serono), а у три Puregon (Organon). Пацијенткиње су биле нормогонадотропне. Коришћени су различити протоколи индукције контролисане стимулације. Резултати иду у прилог констатације да нема неке посебне предности између два индуктора. Наиме, нити код дугог лутеалног, нити код кратког протокола нема сигнификантне разлике у погледу клиничке бременитости (у HMG 28% / r FSH 26%), нити у погледу мултипле бременитости (у HMG 18% r FSH 14%). Закључак иде у прилог коришћења конзистентног дугог лутеалног протокола, коришћења фиксне дозе гонадотропина и пре свега да живорођеност буде примарни исход који се прати и вреднује.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви. Ова докторска теза има следеће циљеве:

1. Да се утврди постоји ли разлика у ефикасности рекомбинантних према природним гонадотропинима у процесу ин витро фертилизације. Тражиће се одговор на питање да ли постоји индуктор контролисане оваријалне стимулације који има боље резултате у погледу броја, квалитета јајних ћелија и ембриона те постизања трудноће и доношења на свет здраве и за живот способне индивидуе. У исто време пратиће се и безбедност самог лека по здравље пацијенткиња, као и однос трошкова и ефеката.
2. Да се утврди утицај одређених фактора на процес КОС–а и ин витро фертилизације: старосне доби, хормоналне резерве јајника и броја преантралних фоликула .
3. Да се утврди утицај одређене патологије која је удружена са неплодношћу на процес ин витро фертилизације: ендометриоза, пелвична инфламаторна болест, полицистична болест јајника, хиперпролактинемија, гојазност, ендокрина обољења и др.
4. Да се утврди утицај одређених навика и / или хроничне конкомитантне болести на процес ин витро фертилизације: пушење, уживање алкохола, опојних дрога, узимање лекова и др.
5. Да се анализира процес КОС а у погледу дозе гонадотропина која је примењена, те њен утицај на хормоналну динамику као важан елеменат у погледу раста и развоја фоликула, зрелости јајних ћелија и развоја рецепторног система ендометријума.

Значај. Резултати ове студије ће допринети бољем разумевању хормонске контроле ин витро фертилизације, као и избору оптималног препарата и дозног режима гонадотропина у току тог процеса. Студија ће указати и на факторе релевантне за успех процеса ин витро фертилизације.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Дебата коју је отворило више студија иде у прилог редукованом имплантационом и смањеном индексу бременитости када је у употреби уринарни препарат гонадотропина, али то није генерално потврђено. Постоје студије које јасно потенцирају бенефит r-FSH али није мали број и оних који то негирају. Наиме, мање студије доносе предност r-FSH, али велике мултицентричне студије дају мале нијансе предности што са своје стране чини све индукторе КОС-а апликабилним. Предност r-FSH види се у избегавању прераног LH пика и то сугерише бољи квалитет јајних ћелија. Доказано је да је за адекватну биосинтезу потребан је одређени ниво LH. Постоје студије које сугеришу да су за нормалну фоликулогенезу и ооцитну матурацију потребне веома ниске вредности серумског LH. Томе у прилог иде и чињеница да је за задовољавајући стероидогенезу потребна активација само 1 % LH рецептора. Ипак одређене проспективне студије указују на моменат када циркулација нивоа LH буде испод 0,5 или 0,7 или 1 у средњој фоликуларној фази 7-8 дана од КОС-а, па пацијенткиње улазе у јако LH супримирајуће стање са лошијим резултатима у односу на пацијенткиње у групи уринарних препарата. Код обе групе није било сигнификантних разлика у проценту бременитости, али је било више рано изгубљених бременитости у групи јако LH супримираних пацијенткиња, као и већи број биохемијских бременитости. Ови резултати иду у прилог биолошкој улози LH и директној контроли LH над матурацијом фоликула. LH рецептори налазе се у гранулоза ћелијама и њихов број нагло нарасте у касној фоликуларној фази, али моменат када фоликул постаје екстремно LH сензитиван још није до краја дефинисан. Убацивање р - LH у односу на примену само r-FSH изгледа да даје боље резултате у смислу бољег квалитета јајне ћелије. LH делује директно преко подизања нивоа естрадиола који пак са своје стране утиче на зрелост јајне ћелије. С друге стране пак естрадиол има своје паракрине и аутокрине ефекте на ооциту и на фолкулу генерално (ако се смањи ниво фоликуларне течности пада и ниво естрадиола). Алфа естрогени рецептори налазе се на ооцитима док се бета естрогени рецептори налазе у гранулоза ћелијама. То даје могућност да се код неких случајева где затаји ниво LH или генерално у касној фоликуларној фази када је реч о КОС-у, уз r-FSH да додаје LH (фоликули већи од 14 мм). Друге студије пак доказују да код нормогонадотропних пацијенткиња у процесу КОС-а где се даје r-FSH као индуктор, егзогено додавање LH не доноси резултат. То пак доказује да је ниво ендогеног LH есенцијалан. Тешко се одређује које су најниже а које највише вредности нивоа LH потребне за добар исход, што са своје стране ствара потребу и концепт прозора у примени LH.

Три главна фактора имају утицај у процесу индукције овулације. То су: старост пацијенткиње, оваријална хормонална резерва и ендокрини статус пацијенткиње. Старост пацијенткиње је један од главних фактора њене фертилности. У покушају објашњења овог стања треба поћи од чињенице да жена у своме животу поседује одређен број герминативних ћелија чији је квантитативни пик у феталном периоду Тај број се троши током живота што је драматично око 37-38 године живота када се

убрзава губитак ооцита. Један од најсензитивнијих тестова за испитивање оваријалне резерве је серумски базални ниво FSH. Суптилан пораст FSH у раној фоликуларној фази циклуса је рани сигнал за стање које је увод у менопаузу након 5 до 6 година. Последњих година разне студије доносе нове податке о функционалној резерви јајника. Одређене студије доносе закључак да број преантралних фоликула има исту дијагностичку вредност као и старосна доб пацијенткиња.

За имплантацију је потребна регуларна ендометријална матурација. Интеракција између хормона, оваријалне, утерине перфузије и ендометријалних протеина још увек није до краја доказана. Матуритет највероватније зависи од развоја естрогенских рецептора који су кодирани индивидуално.

На сам процес КОС-а односно на ин витро фертилизацију утичу и одређене болести као ендометриоза, полицистична болест јајника, хиперпролактинемија, ендокрине болести и свакако одређене навике као пушење, прекомерна телесна маса, алкохол, те неки лекови који се узимају код хроничних болести. Ендометриоза има утицај на сваком нивоу процеса фертилизације, али углавном компромитује функцију јајовода. То је и индикација за ин витро фертилизацију. Неке студије указују на чињеницу да ендометриоза иако је лечена ипак има утицај на исход ИВФ –а, преко нижег степена фертилизације и имплантације. Међутим једна ретроспективна кохортна студија износи интересантну хипотезу да су клиничка бременитост и проценат порођаја исти код групе где је пре ИВФ-а ендометриоза хирушки третирана и код групе са идиопатским стерилитетом као индикацијом за ин витро фертилизацију. Гојазност има негативан утицај на резултате ин витро фертилизације. Жене са ВМІ - (body mass index) изнад 28 kg / m² имају мање клиничких трудноћа од оних са нормалним ВМ – индексом. Пушење је такође један од фактора који има утицај на исход ин витро фертилизације. Постоје студије које указују на негативан утицај у смислу смањеног процента клиничких трудноћа и повишеног процента неуспелих трудноћа, али има и другигих студија које нису нашле значајну разлику међу пушачима и не пушачима у процесу ин витро фертилизације.

Ова докторска теза ће допринети разрешењу досадашњих дилема о избору најповољнијег препарата гонадотропина за спровођење ин витро фертилизације, као и о значају појединих фактора (пушење, гојазност, конкомитантне болести и др.) за успех те процедуре.

2.7 Методе истраживања

Ин витро фертилизација има следеће кораке:

- Контролисана стимулација оваријума са циљем добијање већег броја јајних ћелија за даљи процес – индуктори овулације: природни гонадотропини и рекомбинантни гонадотропини.
- Ултразвучно вођена трансвагинална пункција фоликула и аспирација јајних ћелија.
- Екстракорпорална или in vitro фертилизација гамета.
- Ембриотрансфер гамета.

КОНТРОЛИСАНА ОВАРИЈАЛНА СТИМУЛАЦИЈА И ТРАНСВАГИНАЛНА ПУНКЦИЈА

Најфреквентнији и најчешће употребљаван је дуги лутеални протокол са почетком апликације GnRh-a 21. дана циклуса. Трећег дана спонтаног или депривационог крварења узима се крв за анализу нивоа LH, E2 и прогестерона те вагинални ултразвук с циљем да се детектује добра супресија оваријума и ендометријума. Налаз нивоа LH испод 6, естрадиола испод 50, прогестерона испод 2, и ултразвучни налаз без фоликула изнад 10 мм у пречнику, те ендометриум испод 5 мм су знаци коректне супресије и почетка давања индуктора КОС-а. Тада започиње апликација rFSH и или HMG у дозама од 150 до 600 и.ј. у зависности од старости пацијенткиње. Дан 5. или 6. од индукције је време прве контроле и мерења E2, LH и фоликулометрије. Следећа контрола истих параметара је дан 8 - 10, те дан одлуке давања HCG - а. Критеријум за апликацију HCG је налаз фоликулометрије (мерење дијамтра фоликула помоћу вагиналног ултразвука) од барем два фоликула са средњим дијаметром од 18 мм или најдужим дијаметром од 20 - 22 мм. Доза HCG је 10 000 и.ј. Код пацијенткиња са екцесивним вредностима E2 и енормним бројем фоликула за време КОС-а употребљавају се две технике избегавања хиперстимулационог синдрома и то коастинг (одгодити давање HCG-а док вредност E2 не падне испод 4000) и дринг (пункција и аспирација фоликула једног овариума 24 часа пре него реализујемо главну пункцију и аспирацију фоликула). Пункција и аспирација фоликула раде се у анестезији. Семенски материјал узима се на дан пункције.

ИН ВИТРО ФЕРТИЛИЗАЦИЈА

Код свих пацијенткиња ће се радити само ICSI (интрацитоплазматска инсеминација – директно убризгавање сперматозоида у јајну ћелију). Налаз на микроскопији два пронуклеуса је знак настале фертилизације. Градација ембриона се врши према морфологији и фрагментацији. Код свих пацијенткиња ће се спровести иста суплементација прогестерона. Први тест за трудноћу се спроводи за две недеље, а вагинални ултразвук за детекцију гестацијског сакуса код позитивног теста за следеће две недеље.

ДИЗАЈН СТУДИЈЕ

Основни дизајн студије је кохортна ретроспективна студија са две кохорте. Једну кохорту чине пацијенткиње које су примале рекомбинантни гонадотропин а другу оне које су примале природни гонадотропин као индуктор контролисане оваријалне стимулације за потребе ин витро фертилизације. Студијску популацију чине пацијенткиње код којих је спроведена ин витро фертилизација у Првој приватној

болници „РЕ МЕДИКА“ у Скопљу од 2005 до 2010. године. Осим кохортне студије, спровешће се и студија случај/контрола на истој студијској популацији, где ће случајеви бити успешне фертилизације, а контроле неуспешне, мечоване по старости. Потом ће се испитати логистичком регресијом утицај више фактора на успешност фертилизације.

Подаци о пацијенткињама који ће бити анализирани се налазе у компјутерској бази података VIRPIS болнице „РЕ МЕДИКА“ где свака пацијенткиња има свој фајл са подацима: анестезиолошки упитник, медицинске историје, листа КОС-а, ембриолошке листе, медицинска историја пацијенткиња који су обавили порођај у РеМедици а за остале, информације добијене из осталих породилишта у Скопљу. На основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа од 0.05, и очекиване разлике у успеху фертилизације од 15%, биће потребно да се укључи 590 пацијенткиња по свакој кохорти.

Генерално код целе популације која је урадила ин витро фертилизацију биће анализирани следећи параметри (варијабле) :

А. Параметри који се добијају пре самог почетка ин витро фертилизације: старосна доб, тип стерилитета (мушки, тубарни, функционални, ендометриоза, мултифакторни, идиопатски), примарни или секундарни стерилитет, претходне ин витро фертилизације, висина, тежина те „bazal body index“, пушење (до 10 цигарета дневно и изнад 10 цигарета дневно), алкохол, конкомитантне болести, бодовни систем о могућем успеху ин витро фертилизације (до 10% шанси за успех, до 20% шанси за успех до 30% шанси за успех и изнад 30% шанси за успех), базални нивои ФСХ ЛХ и Е2, тип индуктора контролисане оваријалне стимулације (рекомбинантни или природни гонадотропин).

Б. Параметри који се добијају током процеса контролисане оваријалне стимулације: протокол стимулације (рекомбинантни према природним гонадотропинима), дани апликације гонадотропина, потрошене ампуле лека, број интернационалних јединица лека које су потрошене, ниво естрадиола и лутеотропног хормона у три момента (4. до 6. дан, 8. до 10. дан, и на дан одлуке о апликацији хуманог хорионског гонадотропина као тригера финалне матурације ооцита), број фоликула те број фоликула изнад 14 и изнад 18 мм, квантитет и квалитет ендометријума на дан пункције и аспирације фоликула, директни и индиректни трошкови.

В. Параметри добијени током фертилизације и имплантације; број ооцита, (број ооцита метафазе 2, метафазе 1, незреле и дегенеративне ооците), број оплођених ооцита, број ембриона, број трансферираних ембриона, тест за трудноћу, клиничка трудноћа, број изгубљених трудноћа, број донесених трудноћа до порођаја, директни и индиректни трошкови. Главне варијабле које ће бити тестиране и чији ће значај бити највећи су клиничка трудноћа и порођај, као и број квалитетних јајних ћелија и квалитет ендометриума за процес контролисане оваријалне стимулације.

ПОСТАВКА СТУДИЈЕ

Да би смо урадили коректну поставку студије по односу употребе гонадотропина у КОС – у, следећи поступци биће исти за обе групе и то

Основни параметар за формирање кохорти биће индуктор КОС-а.

- група рекомбинантних гонадотропина: r- FSH препарат PUREGON (Organon)
- група природних гонадотропина: u – HMG препарат MERIONAL (Ipsa)

Критеријуми за улазак у студију:

- све пацијенткиње морају бити НОРМОГОНАДОТРОПНЕ - базалне вредности измерене 3-ћег дана спонтаног менструалног крварења FSH, LH, E2 и ПРОЛАКТИНА морају бити у границама рефрентних вредности лабораторије. Уназад 3 месеца пацијенткиње не смеју примати било какве хормоне.
- ЕУМЕНОРРХОЕА - циклус између 24 - 35 дана. Бар један циклус без икакве терапије у погледу решавања инфертилитета пре почетка терапије
- Нормални утерус и оваријуми детектовни 2д 3д и 4д ултразвуком
- body mass index већи од 18 мањи од 28
- Пацијенткиње морају да буду у програму ин витро са властитим ооцитима
- протокол КОС-а - ДУГИ ЛУТЕАЛНИ - почетак 21 дана спонтаног или депривационог крварења.
- исти GnR – h агонист - SUPREFACT у дози од 0,5 мг с.ц. и *microflare* (разређени) код пацијенткиња изнад 40 година старости.
- код свих пацијенткиња исти поступак ин витро фертилизације - ICSI интрацитоплазматска инсеминација .
- суплементација после ЕТ иста за све: прогестерон, кортикостероид, фолна киселина, аспирин, а група изнад 40 и естрадиол.
- да комплетан процес буде реализован од стране једног гинеколога и једног ембриолога са искуством од изнад 2000 ИВФ / ИЦСИ поступка.

Критеријуми за искључивање из студије:

- Системска или ендокрина обољења
- Клиничка галактореја или ниво пролактина већи од 20
- ПЦО
- Високи базални ниво ФСХ 3 ћег дана циклуса (изнад 15 му/Л)
- Ниски ниво Anti Mullerian хормона
- Цисте и туморске формације јајника и утеруса
- Активна ендометриоза или повишени ниво Са 125 у серуму
- PID
- налаз крви на катетру приликом ембриотрансфера
- body mass index већи од 28

СТАТИСТИКА

- Базе података биће формиране применом специфичног компјутерског програма за ту намену. Статистичко обрађивање података биће помоћу стандардних дескриптивних и аналитичких биваријантних и мултиваријантних метода.
- Атрибутивне статистичке серије анализираће се одређивањем коефицијента односа, пропорције, стопе и утврђивањем статистичке значајности између детектованим разликама помоћу непараметарских тестова (Mann-Whitney- U test и др.).
- Нумеричке серије анализираће се мерама централне тенденције (средња вредност, медијана, мод) и мерама дисперзије података.(стандардна девијација, стандардна грешка)
- Статистичка сигнификантност разлика међу нумеричким серијама тестираће се помоћу Student-овог t – testa, уз претходно утврђивање нормалности дистрибуције.
- Веза између две варијабле испитиваће се помоћу Spearman - овог теста корелације и Pearson- коефицијент корелације.
- Статистичка сигнификантност разлике више од две нумеричке серије тестираће се помоћу једнофакторске анализе варијансе

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска теза ће имати следеће очекиване резултате :

- упоредиће позитивне ефекте (уринарног) u-FSH и (рекомбинатног) r-RSH у процесу индуковане контролисане оваријалне стимулације, односно даће одговор на питање који индуктор контролисане овулације даје боље резултате.
- указаће на последице примене индуктора KOS-а на ендокрини статус пацијенткиње током самог процеса ин витро фертилизације
- разјасниће да ли одређења стања и навике утићу на процес ин витро фертилизације, и колико квалитет самог ембриотрансфера утиче на крајњи резултат
- показаће да ли рана киретажа фоликула приликом пункције и аспирације и бодовни сиситем у процени успешности самог поступка, пре третмана ин витро фертилизације имају апликативни клинички потенцијал.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Генерално, не постоји јасна дистинкција или предност по питању апликабилности рекомбинантних гонадотропина у односу на природне препарате, односно питање супериорности r-FSH још није јасно решено. Циљ ове докторске тезе је да се утврди постоји ли разлика у ефикасности рекомбинантних према природним гонадотропинима у процесу ин витро фертилизације. Тражиће се одговор на питање : да ли постоји индуктор контролиране оваријалне стимулације који је има највећу ефикасност у погледу броја, квалитета јајних ћелија и ембриона те постизања трудноће и доношења на свет здраве и за живот способне индивидуе. У исто време пратиће се и безбедност лекова по здравље саме пацијенткиње те однос трошкова и ефеката саме терапије у погледу крајњег циља. Осим овога, теза ће одговорити и на

питање да ли одређена стања и навике утичу на сам процес ин витро фертилизације, као и колико квалитет самог ембриотрансфера утиче на крајњи резултат. Очекује се да се потврди да старосна доб пацијенткиње, хормонална резерва јајника и број преантралних фоликула играју круцијелну улогу у успеху КОС - а и ИВФ-а. Пацијенткиње са повишеним базалним нивоом FSH и E2 би требало да имају слабије резултате у процесу КОС - а и ин витро фертилизације.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област гинекологија и акушерство.

2.11 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2. проф. др Мирјана Варјачић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство

3. проф. др Александар Димовски, члан, редовни професор Фармацеутског факултета у Скопљу, за уже научне области Молекуларна биологија и генетика, Имунологија и имунохемија и Фармакогенетика

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, мр. сци др Зоранчо Петановски испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују разлике у ефикасности природних и рекомбинантних гонадотропина код ин витро фертилизације.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза мр. сци др Зоранча Петановског бити од великог научног и практичног значаја, да се свеобухватно сагледају разлике у ефикасности природних и рекомбинантних гонадотропина код ин витро фертилизације.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр. сци др Зоранча Петановског** под следећим називом **„Упоредна анализа ефикасности рекомбинантних и природних гонадотропина у процесу in vitro фертилизације ”** и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Мирјана Варјачић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство

проф. др Александар Димовски, члан, редовни професор Фармацеутског факултета у Скопљу, за уже научне области Молекуларна биологија и генетика, Имунологија и имунохемија и Фармакогенетика

У Крагујевцу, 9.7.2010.

