

## МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**  
**-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена**

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>24.05.2017. Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са знаком 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:</p> <p>1. Проф. др Срђан Ђурђевић, редовни професор за ужу научну област гинекологија и акушерство, датум избора 07.03.2011., Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Војводине.</p> <p>2. Проф. др Артур Бјелица, ванредни професор за ужу научну област гинекологија и акушерство, датум избора 25.10.2014., Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Клиника за гинекологију и акушерство, Клинички центар Војводине.</p> <p>3. Проф. др Ана Јовановић Митровић, ванредни професор за ужу научну област гинекологија и акушерство, датум избора 03.12.2013., Медицински факултет Универзитета у Београду, Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“, Београд.</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>Стеван, Војислав, Милатовић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p>26.07.1982. Сомбор, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, смер опште медицине, доктор медицине.</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>2009. година, академске докторске студије - клиничка медицина</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p> <p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</p>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
„Улога хистероскопије у третману инфертилитета поступцима вантелесне оплодње“
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Докторска дисертација је написана јасним, разумљивим стилем, на 201 стране и садржи све неопходне делове научног рада структурисаних у осам поглавља: увод (57 страна), циљеви и хипотезе истраживања (1 страна), материјал и методе (11 страна), резултати (46 страна), дискусија (63 стране), закључак (3 стране), литература (17 страна) и прилози (2 стране). Докторска дисертација илустрована је са 33 слике, и садржи 33 табеле и 89 графикона. На крају рада изнето је 285 литературна навода у стилу који одговара стандардима цитирања биомедицинских научних публикација.

Пратећи систематичност логичке целине докторска дисертација детаљно анализира све релеватне аспекте и специфичности појма инфертилитета и асистираних репродуктивних технологија, дефиницију, епидемиолошке и етиолошке аспекте као и сам обим појаве и његове последице по савремену хуману репродукцију и друштво у целини. Истовремено дисертација прецизно објашњава саму процедуру хистероскопије и њен допринос савременом третману инфертилитета инсистирајући на широј улози у приступу инфертилном пару и оптимализацији спровођења поступка вантелесне оплодње (ВТО). Поред укупног утицаја спровођења хистероскопије на исход циклуса ВТО и повећања стопе клиничких трудноћа, дисертација се детаљно бави факторима успеха ВТО, улогом патолошких стања кавума утеруса и њиховог третмана на успех ВТО, инцидентом непознате патологије кавума утеруса, обрађујући тако ширу улогу хистероскопије у третману инфертилитета поступцима ВТО у складу са насловом. Дисертације анализом најактуелнијих научних публикација идентификује јасне клиничке дилеме по постулатима медицине засноване на доказима, испитује утицај хистероскопије за различите клиничке ситуације у методолошки јасно постављеној форми и указује на предности спровођења хистероскопије на исход ВТО повећањем стопе клиничких трудноћа и до 50%, како у примарно постављеним испитиваним групама, тако и у анализи субгрупа.

Добијени резултати су научно актуелни и практично примењиви, те пружају значајан допринос научној области гинекологије и акушерства и савременој репродуктивној медицини уједно постављајући предлоге за одређена модификације стандарда клиничке праксе у третману инфертилитета. Дисертација додатно оснажује клиничку улогу у поступцима ВТО.

## **V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

**Наслов докторске дисертације** је јасно формулисан, прецизан, указује на испитивану проблематику и у потпуности изражава суштину и ширину теме којом се докторска дисертација бави.

**Увод** је написан систематично, јасно и прецизно те указује на комплексност проблематике и адекватно повезује у јединствену целину појам инфертилитета, вантелесне оплодње и хистероскопије. Након опсежног упознавања са појмовима и обимом наведених ентитета значајан акценат се ставља на факторе успеха вантелесне оплодње детаљно објашњавајући и одређене аспекте који нису примарни фокус дисертације, анализирајући ембрионалне и утерине теорије успеха ВТО. Ослањајући се на најновије литературне податке изражавају се актуелна сазнања и дилеме о улози утериног фактора инфертилитета, патолошким стањима кавума утеруса попут полипа, септума, миома, субтилних лезија и др. како појединачно тако и кумулативно. Објашњава се претпостављена патофизиолошка основа њиховог негативног дејства на исход ВТО, могућности и ефекту хистероскопског третмана истих и одсуство адекватних клиничких доказа. Истовремено се анализирају и други аспекти улоге хистероскопије на циклус ВТО, детаљно објашњава концепт јатрогене лезије ендометријума и његовог ефекта на исход ВТО те наводе бројне студије које су појединачно и кумулативно испитивале утицај хистероскопије изоловано на исход ВТО, јасно идентификујући клиничке ситуације у којима недостају адекватни докази. Наводи о великој употреби наведених процедура без јасних доказа и квантификовања бенефита додатно оснажује потребу за спровођењем истраживања.

**Комисија сматра да уводни део на разумљив начин представља најновија сазнања о проблематици коју дисертација обрађује, да јасно дефинише актуелне дилеме и отвара конкретна клиничка и научна питања која захтевају додатна истраживања.**

### **Циљеви и хипотезе истраживања:**

Циљеви истраживања и радне хипотезе су адекватно формулисани, јасни и заснивају се на досадашњим искуствима и научним публикацијама које су се бавиле улогом хистероскопије на исход ВТО, по утврђеној и научно признатој методологији.

**Циљ рада** је јасно дефинисан, свеобухватан и концизан, и јасно задаје смернице даљем постављању хипотеза поштујући постулате медицине засноване на доказима, идентификовањем одређених уско дефинисаних субпопулација и клиничких ситуација у којима можемо очекивати бенефит хистероскопије, као и испитивајући ставове пацијената као битном моменту у успостављању нове клиничке праксе:

1. Утврдити прихватљивост хистероскопије за пацијенте као стандардне процедуре пре првог покушаја вантелесне оплодње, где се очекује висока прихватљивост од стране пацијената.
2. Утврдити утицај хистероскопије изведене непосредно пред циклус ВТО на успех било код по реду циклуса ВТО, како код пацијенткиња са постојањем патолошког налаза кавума материце, тако и код пацијенткиња код којих није детектовано постојање патологије кавума материце, где очекујемо да примена хистероскопије у обе клиничке ситуације доведе до већег успеха циклуса ВТО (исказано кроз стопу клиничких трудноћа) у односу на пацијенткиње код којих се хистероскопија не спроводи пред поступак ВТО.
3. Утврдити утицај рутинске хистероскопије пре првог покушаја ВТО, на исход циклуса ВТО, код пацијенткиња са уредним ултразвучним налазом кавума утеруса (које по тренутним ставовима немају клиничку индикацију за извођење хистероскопије), где очекујемо да ће код селектоване групе пацијенткиња примена хистероскопије довести до веће стопе трудноће након поступака ВТО у односу на истоветну групу пацијенткиња којој хистероскопија неће бити изведена.

**Хипотезе истраживања** су јасно и концизно формулисане, у складу са са циљевима и потребама досадашње научне грађе, те представљају конкретне ставове како би биле практично проверљиве и омогућиле постављање одговарајућих статистичких хипотеза:

1. Употреба рутинске хистероскопије пре поступака вантелесне оплодње је високо прихватљива од стране пацијената.
2. Хистероскопија изведена непосредно пре поступка вантелесне оплодње доводи до значајно веће стопе трудноћа код свих пацијената, без обзира на присуство или одсуство патолошког налаза у кавуму утеруса у односу на пацијенткиње које у поступак ВТО улазе без изведене хистероскопије и са уредним ултразвучним налазом кавума утеруса.
3. Рутинска примена хистероскопије пре првог поступка вантелесне оплодње доводи до значајно веће стопе трудноћа циклуса вантелесне оплодње.

**Комисија сматра да циљеви и хипотезе истраживања имају научно и друштвено оправдање, да су засновани на научно признатим методама и да одговарају акуеланости теме те их оцењује позитивно.**

**Материјал и методе** садрже детаљан, јасан и прецизан опис свих поступака спроведених у истраживању, детаљно описану процедуру хистероскопије и вантелесне оплодње, друге процедуре, материјалне алатке и метода који су коришћени за израду дисертације а који су неопходни у потврди претходно задатих хипотеза и који гарантују поновљивост и репродуцибилност добијених резултата. Наводи се прецизно методологија конструкције узорка заснованих на процени статистичке моћи.

Јасно се описују поступци селекције пацијената, инклузиони и ексклузиони критеријуми који одговарају области испитивања утериног фактора и употребе хистероскопије на исход поступка ВТО. Критеријум за искључивање као што су хистероскопски третман спроведен унутар 2 месеца пре пријема, постојање развојних анормалнија утеруса осим септума утеруса, постојање интрамуралног миома промера преко 3 цм, или великих субмукозних миома, ултразвучно видљиво постојање хидрослапингса, вредности БМИ од преко 35, недобијање ембриона за процедуру ембриотрансфера у процесу ВТО идентификовали су готово све клиничке ситуације у којима би импланациони потенцијал утеруса био угрожен или чинили јасан ембрионални узрок неуспеха ВТО и који би могли да компромитују изоловано испитивање утицаја хистероскопије.

Само истраживање је одобрено од стране етичког одбора одговарајуће медицинске и научне установе.

Истраживање је спроведено у форми проспективне студије у 2 сукцесивне етапе на Заводу за хуману репродукцију Клинике за гинекологију и акушерство Клиничког Центра Војводине у периоду од 01.01.2015. до 01.04.2017. године. Прва етапа је по дизајну била проспективног интервентног карактера, спровођена је током 18 месеци (од 01.01.2015. до 30.06.2016.) и поређени су ток и исход ВТО код пацијенткиња којима пред поступак ВТО није спроведена хистероскопија (Група А-контролна група), пацијенткиња код којих је спроведена хистероскопија пред поступак ВТО и где је добијен уредан налаз хистероскопије и спроведена јатрогена лезија ендометријума (Група Б) и пацијенткиње где је спроведена хистероскопија пред поступак ВТО, добијен патолошки налаз кавума

који је у истом акту хистероскопски третиран (Група Ц). Друга етапа истраживања испитивала је утицај рутинске хистероскопије на исход првог циклуса ВТО. По дизајну овај део истраживања представљао је проспективну рандомизирани студију што значајно оснажује научни потенцијал дисертације и спровођен је од 01.07.2016. до 01.04.2017. Детаљно је описан поступак рандомизације, који је спроведен тек након верификације уредног ултразвучног налаза пред први поступак ВТО, када су пацијенткиње употребом одговарајућег софтвера рандомизоване у групу А2 (контролну групу) којима пред поступак ВТО није спроведена хистероскопија и групу Б2 којима је пред поступак ВТО спроведена рутинска хистероскопија приликом које је третирана нађена патологија кавума или спровођена јатрогена лезија ендометријума. Спровођење поступка хистероскопије и ВТО подразумевало је стандардну процедуру у КЦВ која је детаљно описана. Подаци су уношени у посебно дизајнирану базу података и анализирани употребом одговарајућег статистичког програма (JMP Ver. 9 computer software SAS Institute, Cary, NC; USA). Употребаљаване су одговарајуће статистичке методе из области дескриптивне и компаративне статистике (Биваријантна анализа, АНОВА, логистичка регресија, анализа контигенцијских табела), а статистичка значајност, која је одређена на  $p < 0,05$ , рачуната је употребом одговарајућих параметарских и непараметарских тестова. Поређени су подаци о основним карактеристикама пацијената, тока циклуса ВТО, чиме се још једном на најмању могућу меру свео потенцијални утицај било које друге варијабле на исход ВТО и оставио простор за научни чистом испитивању утицаја хистероскопије на исход ВТО. Као примарни параметар исхода рачуната је стопа клинике трудноће, услед примарног испитивања имплантационог потенцијала без уласка у дањи ток трудноће, али су као секундарни параметри исхода наведени и ток трудноће исказан кроз стопу живорођења и текућих трудноћа по ембриотрансферу. Конструкција већег броја испитиваних и контролних група дала је методолошке предности испитивања одговарајућих уско дефинисаних клиничких ситуације што и јесте задатак свих клиничких истраживања, не само ради добијања конкретнијих одговора, него и ради смањења шансе за бројне предрасуде које се дешавају у широкодефинисаним групама. Додатно, волумен узорка омогућио је даљу постхок анализу мањих или већих субгрупа проистеклих из примарно постављених група ради добијања одговора за додатне клиничке ситуације, и финално је оформљен мултиваријантни предикциони модел успеха ВТО, у складу са актуелним научним трендовима чиме се још детаљније расветљава улога хистероскопије и њене везе са осталим параметрима поступка ВТО.

**Комисија сматра да су материјал и методе истраживања подобни за ову докторску дисертацију пошто су јасно и прецизно описани, гарантују поновљивост истраживања и репродукцибилност добијених резултата, али и одговарају најновијим трендовима научних клиничких студија уз употребу рандомизације, предикционих модела, те јасно и прецизно дефинисаних испитиваних и контролних група који су конструисани на начин да дају одговоре на претходно постављене хипотезе истраживања.**

**Резултати** истраживања су представљени јасно и концизно. Изражени су текстуално нумерички, табеларно и графички применом најновијих трендова у визуалној интерпретацији података. Прегледним визуализовањем дистрибуције и густине посматраних варијабли истичу се сви релевантни налази самог истраживања отварајући пут извођењу адекватних закључака. Резултати су систематизовани у више засебних али међусобно повезаних целина које прате логику дисертације.

Прва целина, применом дескриптивне статистике, даје портрет свих аспеката спровођења поступка ВТО на целокупном волумену узорка. Правилно се наводи волумен узорка, ток истраживања са регрутованим испитиваним и финално анализираним пацијенткињама, указујући на реалан контекст, наводе се разлози за одустајање одређених пацијенткиња те се за другу етапу у складу са водећим препорукама из 2010. године о извештавању рандомизованих контролисаних студеја даје КОНСОРТ дијаграм тока истраживања. Студија је у своје 2 сукцесивне етапе у периоду од 01.01.2015. до 01.04.2017. године финално обухватила 253 пацијенткиње (52 пацијенткиња из Групе А, 50 из Групе Б, 50 из Групе Ц, 51 из Групе А2 и 50 из Групе Б2). Није постојала статистички значајна разлика у карактеристикама пацијената, параметрима оваријалне резерве, броју добијених јајних ћелија ни другим параметрима тока поступка ВТО међу посматраним групама чиме се поред анализе трендова самог поступка ВТО осликава адекватност поступка стратификације и рандомизације и стварају претпоставке за интерпретацију даљих резултата једино из угла употребе хистероскопије што је и била тема дисертације.

Другу целину представљају анализа релевантних параметара исхода ВТО у првој етапи истраживања где је добијено статистички значајно ( $p=0,013$ ) већа стопа клиничких трудноћа код

пацијенткиња којима је пред поступак ВТО спроведена хистероскопија, уз стопу клиничких трудноћа од 50 % за Групу Б и 42% за групу Ц у односу на 30,77% код пацијенткиња без хистероскопије (Група А) и чиме је потврђена друга истраживачка хипотеза. Применјују се адекватне статистичке алатке за анализу уочених разлика међу групама, пре свега АНОВА и Пирсонов тест.

Трећу целину представља анализа релевантних параметара исхода ВТО у другој етапи истраживања, рандомизованом експерименту, где је стопа клиничких трудноћа приликом употребе хистероскопије (Група Б2) износила је 46% наспрам 31,37% код пацијенткиња без хистероскопије (Група А2). Наводи се како уочена разлика у примарној анализи није достигла статистичку значајност ( $p=0,089$ ). За наведену фазу су израчунати и односи ризика (РР) као и односи шанси (ОР) чија се статистичка значајност интерпретира не само израчунавањем  $p$  вредности већ и одређивањем 95% интервала поверења (ЦИ). Анализа ризика односно шанси установила да је РР за остваривање клиничке трудноће након примене хистероскопије 1,47 уз 95% ЦИ од 0,88-2,43, ( $p=0,13$ ).

Четврту целину представља испитивање става пацијенткиња о употреби хистероскопије где је 98,67% пацијената подржало је рутинску употребу хистероскопије пред први поступак ВТО, док је 83% пацијената подржавло рутинску употребу хистероскопије пред сваки поступак ВТО чиме је потврђена прва истраживачка хипотеза.

Пету целину чини субанализа група, где се добијају бројни одговори на уско специфичне клиничке ситуације, као и већа статистичка значајност резултата повећавајући волумен анализе. Тако је спајањем одговарајућих пацијената из група А и А2, као и Б и Б2 волумен узорка повећан је на 100 пацијенткиња са рутински спроведеном хистероскопијом (махом пред и ВТО) и 103 пацијенткиње које нису подвргнуте хистероскопији пред ВТО, а где су остварене стопе клиничких трудноћа од 48% наспрам 31,07% истим редом, уз РР од 1,54 и 95% ЦИ (1,08-2,20), те је достигнута статистичка значајност како за стопу клиничке трудноће ( $p=0,013$ ), као и за стопу текућих трудноћа од РР 1,49 (ЦИ 1,01-2,19) где је ( $p=0,039$ ) потврђујући и трећу истраживачку хипотезу. Субанализом укупног утицаја хистероскопије на исход ВТО поређењем свих 150 пацијенткиња које су подвргнуте поступку хистероскопије пред ВТО у односу на 103 пацијенткиње које су ушле у поступак ВТО без претходне хистероскопије добијена је статистички значајно већа стопа клиничких трудноћа по ЕТ за групу хистероскопије уз РР 1,48 (ЦИ 1,06-2,07) ( $p=0,017$ ).

Шесту целину представљају налази хистероскопије који указују на дијагностички вредност интервенције и додатне предности у третману инфертилитета. Хистероскопијом је након уредног ултразвучног налаза установљено постојање патолошког налаза код 34,65% пацијената и то 22,7% мајор патологије и 11,88% минор патологије кавума, и није постојала статистички значајна разлика у успеху ВТО у односу на сам налаз хистероскопије.

Седма целина финално представља предикциони модел успеха ВТО где се софистицираним прилагођавањем модела и испитивањем свих релевантних варијабли применом РОК криве идентификују валидни предиктори те се уз АУЦ од 0,748, што указује на поуздану предиктивну моћ модела једино постојање висококвалитетног ембриона, трансфер бластоците и извођење хистероскопије показало статистички значајним предиктором успеха ВТО и модел само на основу ових варијабли такође показује значајну предиктивност уз АУЦ 0,702.

**Комисија сматра да резултати јасно, разумљиво и прегледно, употребом адекватних статистичких тестова потврђују претходно постављене истраживачке хипотезе, оправдавају потребу извођења студије, дају научни и клинички значај дисертације и представљају основу за изношење утемељених закључака са ширим импликацијама.**

**Дискусија** је написана детаљно, структурисано, систематично и јасно. Поделом на више целина прати се логика дисертације, али је и задовољена је структура дискусије научног дела. Адекватно су протумачени добијени резултати, који су постављени у реалан научни и клинички контекст, потврђујући постављене хипотезе, али и сагледавајући све специфичности резултата из угла здравственог система и свакодневне клиничке праксе. Прецизно су наведене све предности и неодасти како методолошки, тако и системски актуелне дисертације. Добијени резултати су адекватно тумачени, и логички повезани са резултатима бројних компаративних студија уз дубљу анализу не само добијених разлика и сличности већ и методолошких поставки самих студија које су узете ради компарације, као и здравствених система и хистероскопске праксе у наведеним истраживањима. У складу са примарном поставком дисертације по постулатима персонализоване медицине, као и претходни делови дисертације и дискусија прави дистинкцију у добијеним резултатима и компаративним студијама из угла покушаја ВТО по реду, самог хистероскопског налаза,

добијене патологије кавума, спровођења лезије ендометријума и других релевантних карактеристика које индивидуализују приступ проблему, али у складу са ширином теме указују и на холистички приступ инфертилном пару. Дискусија опширно указује на биолошку односно патофизиолошку основу добијених резултата алаизирајући бројна фундаметална истраживања молекуларних, имунолошких, генетских аспеката рецептивности ендометријума и улоге хистероскопије. У дискусији се финално обрађују и бројни практични аспекти улоге хистероскопије пред ВТО, значајни за свакодневну клиничку праксу, али и антиципирају будући трендови ВТО, те поставља и елаборира улога хистероскопије у будућности указујући на неопходност даљих истраживања дајући и конкретне препоруке за свакодневну клиничку праксу.

**Комисија сматра да су у дискусији адекватно образложени добијене резултате, логички и методолошки адекватно компарирани са резултатима свих релевантних истраживања на дату тему у литератури те да дискусија омогућава доношење валидних закључака и у потпуности задовољава стандарде докторске дисертације.**

**Закључци** су представљени на јасан начин. Закључци су логичка последица анализе резултата сопствених истраживања и искустава описаних у актуелној литератури те адекватно и концизно одговарају на претходно задата питања улоге хистероскопије у у третману инфертилитета, дајући не само конкретне оцене ове улоге што представља оригиналан научни допринос већ и конкретне препоруке за свакодневну праксу што представља оригиналан клинички допринос. У закључцима се јасно наглашава супериорност хистероскопије у дијагностици и третману патологија кавума утеруса, позитиван утицај спровођења хистероскопије на исход ВТО повећањем стопе клиничких трудноћа, било у ситуацији да се на хистероскопији нађе уредан налаз или патолошки налаз који се у истом акту третира, као и позитиван утицај рутинског спровођења хистероскопије пред поступак ВТО уз лимитирану предност овог концепта пред прву ВТО. Уз високу прихватљивост од стране пацијената дисертација закључује да хистероскопију и даље можемо сматрати клинички апсолутно препоручљивом у ситуацији претходног неуспелог поступка ВТО и сумње на патолошки налаз кавума утеруса док би њена рутинска примена пред први или сваки поступак ВТО из угла здравственог система била оправдана једино уколико се имплементира концепт амбулантне хистероскопије дајући конкретне препоруке за измену стандардне клиничке праксе што је у коначници и циљ научног истраживања – померање претходно дефинисаних граница обезбеђивањем валидних научних доказа.

**Комисија је мишљења да су закључци јасни, концизни, могу се сматрати научно заснованим и поузданим и у потпуности одговарају постављеним циљевима стандарима докторске дисертације**

**Литература на правилан начин цитира 285 научних референци, и избор литературичних навода је актуелан, и у потпуности одговара теми докторске дисертације.**

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

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Drakopoulos P, van de Vijver A, Schutyser V, **Milatovic S**, Anckaert E, Schiettecatte J, Blockeel C, Camus M, Tournaye H, Polyzos NP. The effect of serum vitamin D levels on ovarian reserve markers: a prospective cross-sectional study. Hum Reprod. 2017;32(1):208-214. **M21**
2. Bertossa P, Novakov Mikic A, Stupar ZT, **Milatovic S**, Boulvain M, Irion O, de Tejada BM. Validity of clinical and ultrasound variables to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. Obstet Gynecol. 2012;120(1):53-9. **M21**
3. Kopitović V, Pjević AT, **Milatović S**. The role and contribution of transvaginal endoscopy to diagnostics and treatment of infertility. Srp Arh Celok Lek. 2013;141(11-12):830-4. **M23**
4. Kopitović V, Budakov D, Pjević AT, Pop-Trajković S, Djurdjević S, Ilić D, Bjelica A, Kapamadzija A, **Milatović S**. Results and experiences after 2000 performed hysteroscopies. Srp Arh Celok Lek. 2012;140(11-12):728-31. **M23**
5. **Milatović S**, Kopitović V, Ilić Đ, Trinić Pjević A, Bjelica A, Đurđević S. Serum level of anti-mullerian hormone as predictor of ovarian response in IVF. HealthMED. 2011; 5(6): 2158-62. **M23**

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу резултата спроведеног истраживања у оквиру докторске дисертације дбијени су следећи закључци:

1. Хистероскопија представља најсензитивнију методу у дијагностици и третману патологије кавума утеруса којом је откривана претходно непрепозната патологија кавума утеруса код трећине пацијената који улазе у поступак ВТО, било да је реч о пацијентима који улазе у први поступак ВТО или су имали претходни неуспели поступак ВТО.
2. Спровођење хистероскопије пред поступак ВТО било да се на хистероскопији нађе уредан или патолошки налаз који се третира у истом акту, у односу на улазак у поступак ВТО без спроведене хистероскопије доводи до статистички значајно веће стопе клиничке трудноће по ембриотрансферу.
3. Рутинско спровођење хистероскопије пред први поступак ВТО код пацијенткиња са уредним ултразвучним налазом повећава стопу клиничке трудноће иако ово повећање у примарној анализи нема статистичку значајност.
4. Рутинско спровођење хистероскопије код свих пацијената пред поступак ВТО доводи до статистички значајно веће стопе клиничких трудноћа по ембриотрансферу у односу на пацијенте којима хистероскопија није спроведена.
5. Примена хистероскопије пред поступак ВТО доводи до мање учесталости тешких процедура ембриотрансфера ставарајући предуслове за оптималан исход ВТО.
6. Рутинско спровођење хистероскопије пред први или сваки поступак ВТО високо је прихватљиво од стране пацијената, и прихватљивост хистероскопије расте са бројем претходних неуспелих покушаја ВТО.
7. Искуства пацијената у смислу болности и комфора након хистероскопије одговарају искуствима пацијената након трансвагиналне ендосонографије.
8. Већина пацијената преферира спровођење хистероскопије у болничким условима у општој интравенској анестезији.
9. Спровођење хистероскопије, број добијених ембриона, постојање ембриона високог квалитета за процедуру ембриотрансфера и спровођење ембриотрансфера у стадијуму бластоцисте независни су предиктори успеха циклуса ВТО.

## **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

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

Комисија сматра да је кандидат користио систематичан научно-истраживачки приступ, те јасно и прегледно представио и интерпретирао добијене резултате истраживања. Резултати су добијени на начин који омогућава поновљивост и репродуцибилност истраживања, употребљене су актуелне, савремене и прегледне методе визуализације научних података. Употребом суфистицираних статистичких пакета који представљају стандард у савременим медицинским истраживањима и избором најадекватнијих статистичких тестова обухваћене су све етапе

истраживања од конструкције узорка, преко анализе дистрибуције и дескриптивних статистичким метода до алаице уочених разлика применом одговарајућих параметарских и непараметарских тестова, уз пошовања постулата најновијих трендова о израчунавању не само апсолунтих разлика већ и ризика шанси у испитивању делотворности испитиване интервенције као златног стандарда у евалуацији утицаја одређене интервенције. Употреба наведених статистичких алатки створила је претпоставке за адекватно тестирање не само истраживачких већ и статистичких хипотеза. Тумачење резултата је свеобухватно, прожима појединачне утицаје и логички повезује у целину те их адекватно интерпретира у складу са патофизиолошким претпоставкама фундаметалних научних истраживања и актуелним резултатима релевантних клиничких студија.

**На основу изнетог комисија закључује да начини приказа и тумачења резултата одговара захтевима докторске дисертације и даје позитивну оцену за начин приказа и тумачења резултата спроведеног истраживања.**

#### **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 у пријави теме**
2. Да ли дисертација садржи све битне елементе  
**Докторска дисертација садржи све битне елементе научно-истраживачког рада на основу којих би истраживање могло бити поновљено, као и све битне елементе и структуру која омогућана адекватно сагледавање комплексног научног и клиничког проблема.**
3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци  
Дисертација представља оригиналан допринос науци пошто примерном валидне методологије научно-истраживачког рада на свеобухватан начин испитује улогу хистероскопије на третман инфертилитета поступцима ВТО, те даје одговоре и научно прецизно квантификује конкретна, уско дефинисана питања улоге хистероскопије на исход ВТО како у различитим клиничким ситуацијама о чему у досадашњој литератури није постојало довољно адекватних студија и научних доказа, тако и холистички. Поред конкретне квантификације позитивног утицаја хистероскопије на исход ВТО у ситуацијама са патолошким и уредним налазом кавума утеруса, истовремено се доказује и независна улога хистероскопије у рутинском спровођењу пред први или следствени циклус ВТО, а детаљном анализом субгрупа добијени су нови квалитативни подаци који превазилазе примарну поставку и дају научну основу клиничким изборима и одлукама у свакодневном раду.
4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања  
Недостаци истраживања попут неузимања стопе живорођења као мере исхода, практиковање мултиплих ембриотрансфера, те стандардизације хистероскопског рада које аутор помиње у дискусији пре су методолошки изазови спровођења клиничких истраживања данас указујући на комплексност и зависност тока истраживања од легислативног, друштвеног и системског оквира у којима се одређене клиничке интервенције практикују. **Комисија сматра да су темељном методолошком и поставком, и адекватном статистичком обрадом наведени изазови успешно превазиђени те да финално не постоје суштински нити формални недостаци који би могли компромитовати резултатае и закључке дисертације.**



<b>X ПРЕДЛОГ:</b>
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација <b>Стевана Милатовића</b> под насловом „Улога хистероскопије у третману инфертилитета поступцима вантелесне оплодње“ прихвати, а кандидату одобри одбрана.

датум: 03.07.2017.

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ  
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

-----  
Проф. др Срђан Ђурђевић

-----  
Проф. др Артур Бјелица

-----  
Проф. др Ана Јовановић Митровић

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.

**ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА**

**(два извештаја са оригиналним потписима)**

**КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ ФОРМИ**

**У PDF формату на ЦД-у**

**НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату**