

РЕЦЕНЗИЈА

НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ „КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА НА КЛИНИЧКИОТ ПОТЕНЦИЈАЛ И БЕЗБЕДНОСТ НА РАЗЛИЧНИ ТРИГЕРИ НА ФИНАЛНАТА ООЦИТНА МАТУРАЦИЈА КАЈ ПАЦИЕНТКИ СО РИЗИК ОД ПОЈАВА НА СИНДРОМОТ НА ХИПЕРСТИМУЛАЦИЈА ВО ПРОЦЕСОТ НА ВОНТЕЛЕСНО ОПЛОДУВАЊЕ“ ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП

Со Одлука донесена на 35. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип од 23.4.2021 година, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Компаративна анализа на клиничкиот потенцијал и безбедност на различни тригери на финалната ооцитна матурација кај пациентки со ризик од појава на синдромот на хиперстимулација во процесот на вонтелесно оплодување“ пријавена и изработена од кандидатката д-р Емилија Петановска-Костова, во состав:

- проф. д-р Глигор Димитров – претседател
- проф. д-р Светлана Јовевска - член, ментор
- проф. д-р Јасмина Поповиќ – член, екстерен ментор
- проф. д-р Јорго Бабушку – член
- проф. д-р Милка Здравковска – член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

ИЗВЕШТАЈ

Докторската дисертација со наслов „Компаративна анализа на клиничкиот потенцијал и безбедност на различни тригери на финалната ооцитна матурација кај пациентки со ризик од појава на синдромот на хиперстимулација во процесот на вонтелесно оплодување“ од кандидатката д-р Емилија Петановска-Костова претставува самостоен оригинален научноистражувачки труд, презентирани на 124 страници, со фонт и проред според пропозициите за изработка на докторски труд согласно со Правилникот за трет циклус на студии на УГД. Во дисертацијата се прикажани вкупно 7 слики, 56 табели, 20 графикони и 98 референци. Трудот ги содржи следниве поглавја: Резиме на македонски и на англиски јазик, Вовед, Мотив, Преглед на литературата, Цели на истражувањето, Материјал и методи на работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци и Литература.

Во поглавјето **Вовед** кандидатката ја презентира дефиницијата на стерилитетот како непостигнување на бременост при слободни сексуални односи кај еден пар во времетраење од една година. Вонтелесното оплодување - IVF (In vitro fertilization) кое е дел на асистираниот репродукција е во функција на решавање на стерилитетот. Под дефиниција за вонтелесно оплодување (IVF) се подразбира процесот каде што ооцитите се фертилизирани со сперматозоиди надвор (in vitro) од телото на мајката и добиените ембриони понатаму се враќаат во матката на мајката. Во процесот на вонтелесното оплодување има неколку фази и тоа: контролирана оваријална стимулација (Controlled ovarian stimulation COS), култивација на ембрионите и ембриотрансфер, односно враќање на ембрионот во матката на мајката. Целта на вонтелесното оплодување е да се добијат што поквалитетни ембриони и добра рецептивност на ендометриумот за да настане бременост од една страна, а да се избегне синдромот на хиперстимулација и секако повеќеплодната бременост како најчести компликации од вонтелесното оплодување. Во **Преглед на литературата** низ три поглавја и четиринаесет потпоглавја експлорирана е литературата која ја анализира тематиката на тригерите на финалната ооцитна матурација кај пациентки со ризик на појавата на синдромот на хиперстимулација, која е и главна опсервација и анализа на дисертацијата. Есенцијална задача на контролираната оваријална стимулација е да се добие кохортата на одлично димензионирани фоликули од кои понатаму во процесот на вонтелесното оплодување ќе се добијат ооцити со висок квалитет

(цитоплазматична и нуклеарна матурација) како еден од предусловите за добивање висококвалитетни ембриони со одличен потенцијал за имплантација. Од друга страна, важно е да се избегне синдромот на хиперстимулација (OHSS) како една од најсериозните јатрогено предизвикани компликации од постапката како резултат на силината на самата оваријална стимулација и апликација на хуманиот хормон гонадотропин (5000-10000 IU hCG) како тригер на финалната ооцитна матурација. Евидентиран е сигнификатен пад во инциденцата на појава на хиперстимулација кога се започна со употреба на антагонистички протокол на контролираната оваријална стимулација и употреба на GnRH агонист како тригер на финална ооцитна матурација. Меѓутоа, при употреба на овој протокол инцијалните студии детектираа пониска стапка на клиничка бременост и повисока стапка на рано изгубени бремености од вонтелесното оплодување како резултат на дефектна лутеална фаза. За да се подобрат параметрите од ин витро постапката еден од алтернативните пристапи е апликација на адиционална ниска дозирана болус доза на hCG (1500IU) со цел да се постигне адекватна лутеална поддршка. Антагонистичкиот протокол со GnRh-а како тригер на финалната ооцитна матурација и апликација на ниска адиционална болус доза hCG (1500 IU) 35 – 36 часа по давање на тригерот е веќе етаблиран протокол кој ефикасно ја реститура лутеалната инсуфициенција која иницијално беше проблем кај овој тип на тригер. Одредени студии пак термински ја антепонираат ниската адјувантна доза на hCG, односно ја аплицираат на ден на тригерирање на финалната ооцитна матурација со GnRh-а, со одлични резултати по однос на финалниот ауткам од вонтелесното оплодување гледано во повисока стапка на имплантација на ембрионите и повисока стапка на клиничка бременост од една страна, а од друга страна е коректна безбедност по појавата на синдромот на хиперстимулација. Овој протокол така наречен ДУАЛ ТРИГЕР ги соединува двата позитивни ефекти: ендогениот пик на FSH и LH кај агонистот кои се важни за матурацијата на ооцитот и продолженото дејство на ниската доза на hCG во матурацијата на истиот и лутеална поддршка на ендометриумот.

Кандидатката во оваа дисертација, покрај веќе докажаната хипотеза дека мала доза на hCG реституира дел од лутеалната функција, дава одговор на прашањето дека малата доза на hCG на ден на агонистичкиот тригер (DUAL TRIGGER) ќе даде подобар квантитет и квалитет на јајните клетки како предуслов за понатамошно зголемување на можноста да се добијат квантитативно и квалитативно подобри ембриони со тенденција за покачување на стапката на бременост. Апликација на ДУАЛ ТРИГЕР со комбинација на техниката на „freeze all“ дополнително го намалува ризикот од појавата на хиперстимулација. Ова размислување е поткрепено и со студии кај нормореспондери, односно пациентки кои немаат ризик од OHSS, апликацијата на ДУАЛ ТРИГЕР со агонист и со доза на hCG од 5000 I.U. во однос на стандардната тригер доза од 10 000 I.U. на hCG донесува подобар квантитет и квалитет на јајните клетки и подобри резултати од вонтелесното оплодување. Целта е во секојдневната пракса да се добие што поефикасен протокол од една страна, а од друга страна да се намали ризикот од синдромот на хиперстимулација. Овој пристап е мошне важен кај пациенти кои инсистираат на ембриотрансфер во истиот циклус од какви било причини, економски, верски и други. Од друга страна, новите студии докажуваат и одредени ризик-фактор кај примената на техниката на „freeze all“, како што се сигнификантно повисока инциденца на појава на преклемпсија, епигенетски импакт, како и други компликации во тек на бременоста. Овие нови можности за унапредување на антагонистичкиот протокол се главен мотив за изработка на студијата.

Во поглавјето **Цел на студијата** преку јасно дефинирани параметри на истражувањето е објаснета интенцијата да се компарира клиничката ефикасност, но и безбедноста на двата протоколи кај пациентките со силен одговор на контролирана оваријална стимулација и ризик за појавата на синдромот на хиперстимулација (OHSS). Првиот протокол е апликација на адјуванта ниска доза на хорионгонадотропин 1500 IU hCG на денот на апликација на агонистот GnRH-а како тригер на ооцитна матурација, и тоа 3 - 4 часа по апликација на агонистот (GnRh-a), (протокол A), а вториот е адјуванта ниска доза на 1500 I.U. на hCG, 35 – 36 часа по апликацијата на GnRH-а, како тригер на ооцитната матурација, односно на денот на аспирација на фоликулите и колекција на ооцитите

(протокол Б). Кај двете групи беа аплицирани двата протоколи на ембриотрансфер и тоа: ембриотрансфер во истиот циклус „fresh” ембриотрансфер и „freeze all” техника со сегментација на ембриотрансферот кај пациентките кои имаа висок ризик за појава на хиперстимулација. Циклусите со сегментација на ембриотрансферот влегоа во анализа како ембриотрансфери на замрзнати ембриони (FET), исто како и последователните FET трансфери каде што вонтелесното оплодување првично завршило со ембриотрансфер, но беше анализирана само една постапка на процесот на контролирана оваријална стимулација по пациентка, а FET трансферите беа од истиот циклус на контролирана оваријална стимулација.

Клиничката ефикасност и безбедност се анализираше преку:

- A.** Примарни параметри на клиничката ефикасност и безбедност
 - Кумулативна стапка на клиничка бременост
 - Кумулативна стапка на бременост до полна 12-та гс
 - Кумулативна стапка на раѓање на живо дете
 - Стапка на појава на синдромот на хиперстимулација.
- B.** Секундарни параметри на клиничката ефикасност
 - Просечен број на ооцити и зрели ооцити добиени со аспирација на фоликулите
 - Кумулативна стапка на фертилизација и имплантација
 - Кумулативниот квантитет и квалитетот на добиени ембриони и трансферирани ембриони.

Работната хипотеза која се докажуваше во оваа дисертација е дека ДУАЛ ТРИГЕР (1500IU hCG) тајмиран 3-4 часа по апликација на GnRh-а како тригер, кај ембриотрансфер во истиот циклус (fresh transfer), но и комбиниран со техниката на комплетно замрзнување на сите ембриони и сегментација на ембриотрансферот кај пациентите со многу висок ризик за појава на синдромот на хиперстимулација е поефикасен приод во поглед на квалитетот на јајните клетки и ембрионите кои потоа ќе бидат трансферирани, а има респектабилно безбеден пристап и низок ризик за појава на синдромот на хиперстимулација во однос на веќе етаблираниот протокол на АГОНИСТ ТРИГЕР и 1500 IU hCG аплициран 35-36 часа после, како лутеална поддршка.

Во поглавјето **Дизајн на студијата, пациенти и методологија** преку 8 потпоглавја се дескриптивно изнесени сите релевантни податоци за анализа во дисертацијата. Студијата беше дефинирана како лонгитудинална кохортна студија и беше спроведена во одделот Центар за асистирана репродукција и ин витро фертилизација, кој е дел од Прва приватна општа болница „Ремедика” - Скопје, Северна Македонија. Главниот аналитички дел на истражувањето беше реализиран како *case control* студија. Во студијата беа вклучени пациенти кои го реализираа вонтелесното оплодување, а кои ги поминаа иницијалните инклузивни критериуми за влез во студијата во период од 1.1.2017 до 31.12.2019 година. Финалната рандомизација на пациентките која беше спроведена на денот на апликацијата на тригерот на финална ооцитна матурација беше по случаен избор и одобрена од пациентите со почитување на еквивалентност на базалните категории како: БМИ, возраста, пушачкиот статус, квалитетот на семенскиот материјал и секако проценка на степенот на ризик за појавата на синдромот на хиперстимулација.

Основни критериуми за влез во групата:

- Барем еден циклус без никаква терапија во поглед на решавањето на инфертилитетот пред почеток на терапијата;
- Нормален утерус и овариуми детектирани со 2D, 3D ултразвук;
- Пациентките кои учествуваат во истражувањето се со свои ооцити;
- Возраста на пациентките е од 18 до 39 години;
- Број на антрални фоликули (AFC) над 12 антрални фоликули детектирани со вагинална ултрасонографија (богати нормореспондери, полицистични јајници (PCO) и пациентки со морфологија на PCOM);
- АМН $\geq 3,3$ pg/ml;
- Протоколот на контролирана оваријална стимулација (COS) – краток антагонистички;
- Ист тригер на ооцитна матурација кај двете групи - GnR-h агонист;

- Кај сите пациентки иста постапка за ин витро фертилизација – ICSI интрацитоплазматична инсеминација;
- Суплементација по ембриотрансфер иста за сите пациентки: естрадиол, прогестерон, фолна киселина;
- Само првиот циклус на COS во тој период;
- Последователните ембриотрансфери на замрзнати ембриони добиени од истата контролирана оваријална стимулација беа инкорпорирани во анализата.

Финални критериуми за влез во анализата:

- Над 14 фоликули со најмал дијаметар од 12 мм на ден на тригер.

4.5. Критериуми и одлука за сегментација на ембриотрансферот:

- Пик естардиол E2 ≥ 4000 pg/ml;
- Добиели ≥ 18 ооцити на денот на пункција и аспирација на фоликулите;
- Ултразвучни знаци за појава на синдромот на хиперстимулација како: поголема количина на течност во малата карлица, сигнификантно зголемен дијаметар на јајниците;
- Клинички и биохемиски знаци за рана појава на синдромот на хиперстимулација;
- Податок за среден – тежок или тежок степен на хиперстимулација во претходен обид;
- Екстремно низок BMI со млада возраст на пациентката.

Статистичката анализа на податоците добиени од истражувањето беше направена во статистичката програма SPSS 23,0. Kolmogorov-Smirnov тест и Shapiro Wilk's test беа користени за тестирање на нормалноста на дистрибуцијата на податоците. Категориските (атрибутивни) варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви. Нумеричките (квантитативни) варијабли се прикажани со просек, стандардна девијација, минимални и максимални вредности, медијална вредност и интерквартилен ранг. За компарирање на двата протоколи на апликација на тригерот, како и за споредување на другите групи формирани за остварување на целите на истражувањето во однос на анализираните варијабли, беа користени непараметарски и параметарски тестови за независни примероци (Fisher exact test, Chi-square test, Student t-test for independent samples и Mann-Whitney test). Статистичката сигнификантност беше дефинирана на ниво на $p < 0.05$.

Во поглавјето **Резултати** кандидатката сите добиени резултати од интерес ги прикажува прегледно и систематизирано во 56 табели и 20 графикони, со јасно интерпретирање на направените анализи. Во истражувањето се вклучени 231 пациентки, односно парови кои реализирале постапка на вонтелесно оплодување. Генерално групата ја конципираа млади пациентки (просечна возраст од 31.3 ± 3.3 години), немаше сигнификантност после стратификација помеѓу двете групи по однос на возраста (31.6 ± 2.9 vs 31.1 ± 3.5 ; дуал тригер vs агонист тригер), што го минимизира импактот на возраста врз квалитетот на добиените јајни клетки. Од друга страна, пациентките имаа силна оваријална резерва (AM 6.68 ± 3.9); (AFC : хипереспондери 68.83%; PCO 36.79%), што ја прави групата ризична по однос на појавата на синдромот на хиперстимулација. Стапката на имплантација беше повисока во групата на ембриотрансфер со бластоцисти $41.28 \pm 39.5\%$ за разлика од ембриотрансфер на 3 -ти ден. Стапката на живородени изнесуваше 51.1%. Во студијата двете групи не покажаа сигнификантна разлика по однос на параметрите кои можат адиционално да имаат негативен импакт врз крајниот исход од вонтелесното оплодување, како возраста на пациентките, оваријалната резерва, BMI, пушачкиот статус (мажите кои се пушачи сигнификантно беа побројни во групата на дуал тригер), времетраење на стерилитетот, претходни ин витро обиди, како и квалитетот на машкиот фактор). Истражувањето покажа дека кај групата на пациентки со висока оваријална резерва (богати нормореспондери и хипереспондери), двата протоколи имаат коректен ауткам по однос на резултатите од вонтелесното оплодување, а се со низок ризик по однос на појавата на синдромот на хиперстимулација.

Во дисертацијата се компарирани исти адјувантни дози на hCG од 1500 UI со различен тајминг на апликација. Едната група оваа адјувантна доза ја доби на ден на

GnRh-a тригер како дуал тригер, додека втората група оваа доза ја доби на денот на аспирација на ооцитите односно како лутеална поддршка. Во оваа студија која е прва опишана компарација на исти дози на адјувантен hCG, подигањето на адјувантната доза на 1500UI HCG во дуал тригерот донесе сигнификантно повисока стапка на фертилизација и имплантација во споредба со агонист тригер и лутеална поддршка со 1500UI HCG. Оваа предност резултираше со сигнификантно подобри крајни резултати од вонтелесното оплодување гледано во сигнификантно повисоката стапка на бременост (79.65% vs 62.71%, $p > 0,05$), бременост над 12 гс. (65.49% vs 45.76%, $p > 0,05$) и стапка на живородени (60.18% vs 42.38, $p > 0,05$). Резултатите се во прилог на ефикасноста на оваа адјуванта доза аплицирана во дуал тригер протоколот наспроти адјуванта доза на hCG како лутеална поддршка. Во прилог на тезата дека дуал тригер го подобрува квалитетот на ооцитите и нивниот фертилен и имплантационен потенцијал е нашата анализа на резултатите добиени кај групата на „freeze all” и сегментација на ембриотрансферот, со цел избегнување на појавата на хиперстимулација. Беше добиена сигнификантно повисока просечна стапка на имплантација во групата со дуал тригер ($56.13 \pm 37.7\%$ vs $21.15 \pm 33.3\%$), како и сигнификантно повисока просечна стапка на имплантација на бластоцисти ($49.63 \pm 36.1\%$ vs $24.25 \pm 32.9\%$), просечно повеќе бластоцисти беа трансферирани во групата на агонист тригер. Стапката на позитивен тест на бременост во оваа група беше сигнификантно повисока кај пациентките со апликација на дуал тригер споредено со агонистички тригер (83.9% vs 54.55%; $p < 0.05$). Бременост над 12-та недела и клиничка бременост, исто така сигнификантно почесто беше детектирана кај пациентките со дуал тригер (71% vs 36.4% $p < 0.05$ и (77.4% vs 40.9%, $p < 0.05$), соодветно. Пациентките со дуал тригер имаа сигнификантно повисока стапка на раѓање живо новородено од пациентките со агонист тригер (61.3% vs 31.8% $p < 0.05$). Во студијата не се најде сигнификантна статистичка разлика по однос на просечниот број на ембриони по сите градации (број на бластомери, симетричност на бластомерите, фрагментацијата) до 5-тиот ден на развој на ембрионите. И ако статистички не сигнификантно во групата на агонистички тригер имаше повисок просек на добиени ембриони во стадиум на Г1 (одлични) на трети ден (1.96 ± 1.5 : 1.34 ± 1.0 $p > 0,05$), во споредба со дуал тригер групата (таб. 46-49). Овој наод оди во прилог на наодите од студиите дека кај агонистичкиот тригер се забележува побрза морфокинетика на ембрионите. Се уште не постои јасен консензус во однос на кој морфолошки дел од ембрионот има поголема предиктивна вредност во однос на зголемена стапка на имплантација, стапка на клиничка бременост и живородени, но се поголем е бројот на студии кои докажуваат дека трофектодермот е тој којшто е директно поврзан и одговорен за имплантација. Анализирајќи ја градацијата на квалитетот на бластоцистата од аспект на нумеричката експанзија, внатрешната маса и експанзија на трофоектодермот во систем на одлични, добри, просечни и лоши бластоцисти, зголемена стапка на клиничка бременост и стапка на живородени има кај ембриотрансфери на одлични ембриони. Но интересно е дека и двете стапки се подобри кај ембриони кај кои трофектодермот морфолошки е со највисока оценка, додека степен на експанзија на ембрионот и анализата на внатрешната маса не играат толкава улога, но сепак се значајни.

Во градацијата на трансферираните бластоцисти, групата на одлични бластоцисти имаше сигнификантно повеќе клинички бремености. Кај пациентките со дуал тригер имаше процентуално сигнификантно повеќе трансфери на одлични или барем една бластоциста со одличен квалитет (дуал тригер : агонист тригер – барем еден одличен бластоцист : 30.56% : 21.54%; сите одлични 31.94% : 23.08% $p < 0.05$). Овие резултати одат во прилог на наодите од студиите за важноста на трофоектодермот во имплантацијата.

Во поглавјето **Дискусија** кандидатката исцрпно ги образложува добиените резултати и ги споредува со податоци од достапната литература која е од интерес за истражувањето

Во поглавјето **Заклучок** беа прикажани финалните заклучоци од компарацијата на двата типа на тригери на финалната ооцитна матурација.

Резултатите покажаа дека двата протоколи се безбедни од аспект на појавата на синдромот на хиперстимулација (OHSS). Нивото на естрадиолот ≥ 4000 pg/ml и/или добиени 18 и повеќе ооцити на ден на пункција беа безусловни критериуми за апликација

на „freeze all” техниката, понатаму пациентките со претходна хиперстимулација и пациентките со млада возраст и низок ВМІ влегоа исто така во оваа група, генерално заедно со првите два критериуми. Резултатите се во линија на студиите кои говорат дека малите адјуванти дози на hCG се безбедни по однос на појавата на хиперстимулација, а го подобруваат ауткамот од вонтелесното оплодување.

По однос на квантитет на добиените јајни клетки и ембриони немаше сигнификантна разлика помеѓу двата протоколи, но дуал тригер даде повисока стапка на фертилизација во компарација со агонист тригер. Оваа предност на дуал тригер финишираше со подобра компетенција на добиените ембриони од ооцитите од овој тригер што се виде во сигнификантно повисоката стапка на имплантација и секако и во сигнификантно повисока стапка на бременост и раѓање на живородено. Блостоцитите добиени со дуал тригер имаа подобар трофоектодерм и беа во просек повеќе во групата на одлично оценети бластоцити и секако имаа повисока стапка на имплантација. Нуклеарната матурација е силно супортирана и јасно се гледа со ковенционалните методи но студиите ин витро зборуваат за иматурност на цитоплазмата како последица на оксидативниот стрес, што прави одреден квантум на ооцити кај овој вид на тригер со помала компетенција на имплантација. Специфичното тајмиранје на hCG во дуал тригер групата дава доволно време агонистот да го провоцира ендогениот пик на LH кој е докажано во студии дека временски кај овој вид на тригер е 4 часа, а потоа оди апликацијата на ниска доза на hCG за да ја продолжи матурацијата на ооцитите и да ги направи по компетентни. Овој протокол е клинички поапликабилен од досега етаблираниот протокол на агонист тригер и адиционална поддршка на hCG заради подобриот ауткам кај вонтелесното оплодување, а е безбеден по појавата на синдромот на хиперстимулација.

Во поглавјето **Библиографија** се евидентирани 98 референци кои се во функција на согледување на опсервацијата и компарацијата на оваа докторска дисертација.

Научен придонес на докторската дисертација

Антагонистичкиот протокол со GnRh-а како тригер на финалната ооцитна матурација и апликација на ниска адиционална болус доза hCG (1500 IU) 35 – 36 часа по давање на тригерот е веќе етаблиран протокол кој ефикасно ја реститура лутелната инсуфициенција која иницијално беше проблем кај овој тип на тригер кај пациентки со ембриотрансфер во истиот циклус на вонтелесно оплодување (fresh transfer). Во случаи на висок ризик јасно е дека антагонистичкиот протокол со GnRh-а како тригер на финалната ооцитна матурација и замрзнување на сите ооцити или ембриони (freeze all), во актуелниот циклус и сегментација на ембриотрансферот, моментално е најбезбеден протокол по однос на појава на синдромот на хиперстимулација (OHSS). Одредени студии пак детектираат субоптимален одговор кај одреден процент од пациентките тригерирани со агонист.

Оваа дисертација покажува дека терминското антепонирање на ниската адјувантна доза на hCG, аплицирана на ден на тригерирање на финалната ооцитна матурација со GnRh-а, донесува подобри резултати по однос на финалниот ауткам од вонтелесното оплодување гледано во повисока стапка на имплантација на ембрионите и повисока стапка на клиничка бременост од една страна, а од друга страна е безбеден по појавата на синдромот на хиперстимулација. Овој протокол така наречен ДУАЛ ТРИГЕР ги соединува двата позитивни ефекти: ендогениот пик на FSH и LH кај агонистот кои се важни за матурацијата на ооцитот и продолженото дејство на ниската доза на hCG во матурацијата на истиот, со резултат на добивање на покомпетентни ооцити и понатаму ембриони со подобра компетенција за имплантација. Овој протокол (ДУАЛ ТРИГЕР) е апликабилен во секојдневната пракса секако со напомена за апликација на „freeze all” техника каде што постои екстремно висок ризик од појавата на хиперстимулација ($E2 \geq 4000 \text{ pg/ml}$ и/или добиени 18 и повеќе ооцити на ден на пункција) како безусловни критериуми за апликација на „freeze all” техниката.

Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот

Д-р Емилија Петановска-Костова по запишувањето на докторските студии, а пред одбраната на докторската дисертација има објавено како автор и коавтор три научни труда

во реномирани списанија со фактор на влијание (impact factor) и два труда во списанија со меѓународен уредувачки одбор.

ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ

Комисијата за оценка и одбрана детално ја разгледа докторската дисертација со наслов „Компаративна анализа на клиничкиот потенцијал и безбедност на различни тригери на финалната ооцитна матурација кај пациентки со ризик од појава на синдромот на хиперстимулација во процесот на вонтелесно оплодување“ од кандидатката д-р Емилија Петановска-Костова и донесе заклучок дека истата претставува самостоен научен труд, со систематски разработена проблематика и оригинални научни истражувања и резултати. Докторската дисертација врз основа на содржината, обемот и постигнатото ниво на квалитет на научна работа ги исполнува сите условите за изработка на докторска дисертација.

Врз основа на изложеното, Комисијата има чест и задоволство да му предложи на **Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Компаративна анализа на клиничкиот потенцијал и безбедност на различни тригери на финалната ооцитна матурација кај пациентки со ризик од појава на синдромот на хиперстимулација во процесот на вонтелесно оплодување“ од кандидатката д-р Емилија Петановска-Костова и да и одобри јавна одбрана на истата.**

РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА

Проф. д-р Глигор Димитров, претседател, с.р.

Проф. д-р Светлана Јовевска, член, ментор, с.р.

Проф. д-р Јасмина Поповиќ – член, екстерен ментор, с.р.

Проф. д-р Јорго Бабушку – член, с.р.

Проф. д-р Милка Здравковска – член, с.р.