

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 26.11.2018. godine, broj 9700/01-LT imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: „OKSIDATIVNI STRES I RAVNOTEŽA BIOELEMENTATA KOD PACIJENATA U POSTUPKU VANTELESNOG OPLOĐENJA“ kandidata dr Lidije Tulić, zaposlene na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Profesor dr Snežana Vidaković, komentor je Profesor dr Zorica Bulat.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Mladenko Vasiljević, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof dr Svetlana Spremović Rađenović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Jasmina Popović, profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Lidije Tulić napisana je na ukupno 123 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 44 tabele, 20 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to oksidativni stres, šta su slobodni radikali, njihovo nastajanje i podela, kao i njihova fiziološka uloga i toksični efekti. Objasnjena je antioksidativna zaštita i mehanizam dejstva antiaoksidativne zaštite na slobodne radikale. Prikazan je detaljan osvrt na dosadašnja saznanja o oksidativnom stresu i reprodukciji. Opisan je uticaj oksidativnog stresa na reproduktivni trakt žena, kao i na funkciju reproduktivnog trakta, sa osvrtom i na uticaj na jajne ćelije i embrione. Prikazana je i povezanost oksidativnog stresa sa muškim infertilitetom. Detaljno je opisan značaj oksidativnog stresa u asistiranoj reprodukciji. U poslednjem delu uvoda, definisani su bioelementi i toksični metali koji su ispitivani u studiji i objasnjena je njihova povezanost sa infertilitetom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uticaja različitih protokola kontrolisane ovarijalne stimulacije (KOS) na broj i kvalitet jajnih ćelija, broj fertilisanih jajnih ćelija, stopu fertilizacije, kvalitet embriona i ishod postupka, kao i promenu koncentracije parametara oksidativnog stresa u odnosu na primenjeni protokol KOS pre i posle stimulacije; zatim uticaja doze gonadotropina na broj i kvalitet jajnih ćelija, broj fertilisanih jajnih ćelija, stopu fertilizacije, kvalitet embriona i ishod postupka, kao i promenu koncentracije parametara oksidativnog stresa u odnosu na primenjenu dozu gonadotropina. Zatim je ispitivana povezanost promena koncentracija parametara oksidativnog stresa (OS) u grupi pacijentkinja sa oksidativnim stresom pre stimulacije i u grupi pacijentkinja sa oksidativnim stresom posle stimulacije na iste parametre. Takođe je procenjivana povezanost poremećaja ravnoteže bioelemenata i uticaj toksičnih metala kod žena na: broj i kvalitet jajnih ćelija, broj fertilisanih jajnih ćelija, stopu fertilizacije, kvalitet embriona i ishod postupka. Što se tiče muških partnera ispitivana je povezanost promene koncentracija parametara oksidativnog stresa, poremećaja ravnoteže bioelemenata i uticaj toksičnih metala kod muškog

partnera na parametre spermograma. Ispitivan je i uticaj parametara spermograma na broj fertilisanih jajnih ćelija i stopu fertilizacije partnerki ispitivanih muškaraca i ishod postupka vantelesnog oplodjenja.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnom kliničkom istraživanju koje je kod ženskih partnera sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCS. Detaljno je opisana ispitivana grupa pacijentkinja, kao i kriterijumi za uključenje u studiju i kriterijumi za isključenje iz studije. Opisani su primenjeni protokoli stimulacije-kratak protokol stimulacije sa antagonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH antagonisti), sa ili bez pretretmana kontraceptivima, kao i dugi protokol stimulacije sa agonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH agonisti) i način monitoringa pacijentkinja. Ispitivanje kod muškaraca bilo je sprovedeno u androloškoj laboratoriji Klinike za Urologiju, Kliničkog centra Srbije. U metodologiji opisane su biohemijske analize, kao i tehnike određivanja parametara oksidativnog stresa: malondialdehida (MDA), superoksid dizmutaze (SOD) i sulfhidrilnih (-SH) grupa, zatim bioelementata: magnezijuma (Mg), cinka (Zn), selena (Se), bakra (Cu), kao i toksičnih metala: žive (Hg), arsena (As), olova (Pb) i kadmijuma (Cd). Određivanje koncentracije parametara oksidativnog stresa, bioelementata i toksičnih metala sprovedeno je na Katedri za toksikologiju “Akademik Danilo Soldatović” Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Pacijenti su u pismenoj formi informisani o sadržaju istraživanja i načinu upotrebe dobijenih rezultata, nakon čega su potpisali saglasnost za učešće u istraživanju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Rezultati su prikazani u pet delova. U prvom delu pokazane su razlike u protokolima stimulacije između ispitivanih pacijentkinja. U drugom delu pokazan je uticaj primenjene doze gonadotropina na ispitivane parametre. U trećem delu prikazani su rezultati ispitivanih parametara oksidativnog stresa. U četvrtom delu prikazan je uticaj bioelementata i toksičnih metala na različite parametre kod ispitivanih pacijentkinja. Peti deo rezultata prikazuje parametre oksidativnog statusa, bioelemente i toksične metale i njihov uticaj na ispitivane parametre u grupi muških pacijenata.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 262 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U prvom delu rezultata prikazane su razlike u protokolima stimulacije u odnosu na ispitivane parametre: demografske karakteristike, bazalni hormonski status, broj i kvalitet jajnih ćelija, broj fertilisanih jajnih ćelija, stopu fertilizacije i stopu trudnoća i porođaja u ispitivanoj grupi pacijentkinja. Primenjivani su kratak protokol stimulacije sa antagonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH antagonisti), sa ili bez pretretmana kontraceptivima, kao i dugi protokol stimulacije sa agonistima gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH agonisti). Pronađeno je da postoji razlika u godinama starosti, koncentracijama folikulostimulirajućeg hormona (FSH) i antimilerovog hormona (AMH), kao i u broju i kvalitetu jajnih ćelija, i broju fertilisanih jajnih ćelija između žena na različitim protokolima stimulacije. Ispitanice na kratkom protokolu stimulacije značajno su starije u odnosu na ispitanice na dugom protokolu stimulacije i imale su značajno višu koncentraciju FSH i nižu koncentraciju AMH. Pacijentkinje kod kojih je primenjen dugi protokol stimulacije sa GnRH agonistima imale su značajno veći broj jajnih ćelija, kao i zrelih jajnih ćelija u odnosu na druge dve ispitivane grupe. Slično, broj fertilisanih jajnih ćelija je bio najveći kod žena kod kojih je primenjen dugi protokol stimulacije sa GnRH agonistima, međutim, stopa fertilizacije bila je veća u grupi sa kratkim protokolom KOS sa GnRH antagonistima, uz pretretman kontraceptivima. Nezavisno od protokola stimulacije kod žena su preovladavali embrioni klase A. Uzrok steriliteta kod žena gde su primenjeni dugi protokol sa GnRH agonistima i kratak protokol KOS sa GnRH antagonistima uz pretretman sa oralnim kontraceptivima najčešće je bio muški faktor, dok je uzrok steriliteta u grupi žena gde je primenjen kratak protokol KOS bio poremećaj funkcije ovarijuma. Što se ishoda trudnoća tiče, nije bilo značajne razlike u stopi porođaja između žena na različitim protokolima stimulacije, kao ni u stopi pobačaja. Koncentracije određivanih parametara oksidativnog stresa- malondialdehida, aktivnost superoksid dizmutaze i sulfhidrilnih grupa, bile su više posle stimulacije, nego pre započinjanja stimulacije. Kod svih pacijentkinja nezavisno od primenjenog protokola stimulacije aktivnost SOD bila je značajno niža dok su vrednosti MDA i -SH grupa bile značajno više posle stimulacije u odnosu na vrednosti pre stimulacije.

U drugom delu analiziran je uticaj doze gonadotropina (GT) na ispitivane parametre: demografske karakteristike pacijentkinja i ishod IVF postupka. Ispitanice su podeljene u dve grupe na osnovu primenjene doze GT- u grupu sa niskom dozom GT i u grupu sa visokom dozom GT. Pokazana je značajna razlika u vrednostima AMH između dve ispitivane grupe, koncentracije su bile više u grupi žena sa primenjenim nižim dozama gonadotropina. Nije bio značajno različit broj jajnih ćelija, stopa fertilizacije niti kvalitet embriona kod primenjenih različitih doza GT. Ishod postupka- procenat porođaja i pobačaja nije se razlikovao između grupa. Kada su poređeni parametri oksidativnog statusa pre i posle stimulacije kod žena sa niskom dozom gonadotropina, pronađena je značajna razlika u aktivnosti SOD, koncentracijama MDA i -SH grupa. Međutim, kada je ispitivana razlika u vrednostima parametara oksidativnog statusa nakon stimulacije između ispitanica sa različitom dozom gonadotropina, nije dokazana razlika u aktivnosti SOD, vrednostima MDA i -SH grupa.

U trećem delu rezultata analizirano je prisustvo i odsustvo promena parametara oksidativnog stresa (MDA, SOD, -SH grupa) pre stimulacije, kao i posle završene stimulacije. Bilo je značajno manje pacijentkinja koje nisu imale oksidativni stres pre započinjanja stimulacije. Upotrebljena doza gonadotropina bila je niža u grupi žena bez oksidativnog stresa u odnosu na žene sa oksidativnim stresom. Nije bilo razlike u broju, u kvalitetu jajnih ćelija, broju fertilisanih jajnih ćelija, niti u stopi fertilizacije između grupe sa i bez oksidativnog stresa, a nezavisno od prisutnih optimalnih vrednosti parametara oksidativnog stresa preovladavali su embrioni klase A. Stopa trudnoća, porođaja, kao i stopa pobačaja bila je slična u obe grupe. Pošto je nakon stimulacije zabeležen porast parametara oksidativnog stresa posmatran je uticaj izraženog disbalansa u parametrima oksidativnog stresa i antioksidativne zaštite nakon stimulacije na sve ispitivane parametre. Više pacijentkinja imalo je oksidativni stres nakon stimulacije. Više je bilo porođaja, a manje pobačaja kod pacijentkinja koje nisu imale promenjene parametre oksidativnog stresa.

U četvrtom delu ispitivane su koncentracije bioelemenata i toksičnih metala kod pacijentkinja, kao i njihov uticaj na različite parametre. Od bioelemenata i toksičnih metala ispitivane su koncentracije magnezijuma (Mg), cinka (Zn), selena (Se), bakra (Cu), žive (Hg), olova (Pb), arsena (As) i kadmijuma (Cd). Prosečne vrednosti magnezijuma bile su niže kod trudnih pacijentkinja, kao i koncentracije arsena i olova u odnosu na ispitanice sa negativnim ishodom. Pokazana je direktna značajna povezanost viših vrednosti bakra sa višim primenjenim dozama GT, zatim obrnuta statistički značajna korelacija nižih vrednosti Pb sa višim primenjenim dozama GT, direktna statistički značajna korelacija viših vrednosti Cu sa

većim brojem fertilisanih jajnih ćelija. Što se tiče stope fertilizacije, više stope fertilizacije koreliraju sa nižim vrednostima Mg, Zn, Se Hg i Pb, ali ne statistički značajno. Kada su poređeni bioelementi i toksični metali sa ishodom postupka vantelesnog oplođenja dokazana je statistički značajna korelacija ishoda i magnezijuma - pozitivan ishod povezan sa nižim vrednostima Mg- dok su sa negativnim ishodom povezane više vrednosti Pb i Cd. Dokazana je statistički značajna korelacija ishoda trudnoće i Mg, Cd i Pb. Porođaji su bili u korelaciji sa nižim vrednostima Mg i sa nižim vrednostima Cd, dok su pobačaji u korelaciji sa nižim vrednostima Pb. Multivarijantni prediktori pozitivnog ishoda su starost ispitanica ispod 35 godina, viša doza gonadotropina, embrioni klase A i B, kao i niže koncentracije Mg i Pb.

Peti deo rezultata prikazuje ispitivane parametre oksidativnog stresa (MDA, SOD i –SH grupe) u grupi muških pacijenata. Najveći procenat pacijenata imao je nalaz normospermije (NO), a od ostalih dijagnoza najzastupljenija je oligoastenoteratospermija (OAT). Ispitivana je promena parametara oksidativnog statusa u zavisnosti od nalaza spermograma i nije dokazana statistički značajna razlika ni za jedan ispitivani parametar. Analizom vrednosti bioelementa kod muškaraca sa normospermijom i sa ostalim nalazima spermograma, dokazana je statistički značajna razlika samo u koncentraciji Mg između pacijenata sa normospermijom i pacijenata sa oligospermijom. Analizirane vrednosti toksičnih metala u odnosu na nalaz spermograma kod ispitivanih muških partnera nisu pokazale statistički značajnu razliku ni u jednoj ispitivanoj grupi. Ispitivanjem broja fertilisanih jajnih ćelija, stope fertilizacije i ishoda trudnoća kod ženskih partnera u zavisnosti od nalaza spermograma muškaraca, pronađene su veće stope fertilizacije kod partnerki ispitivanih muškaraca sa normospermijom u odnosu na ostale nalaze spermograma. Razlika u stopi trudnoća nije bila značajna, ali je stopa porođaja bila viša u grupi sa normospermijom u odnosu na sve patološke nalaze spermograma.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Uspeh ili neuspeh ART postupaka zavisi od više faktora među kojima je uzrok infertiliteta, kao i primenjeni protokol kontrolisane ovarijalne stimulacije i dr. Protokoli stimulacije određuju se individualno, a u ovom istraživanju su primenjivani kratak protokol sa GnRH antagonistima, zatim kratak protokol sa GnRH antagonistima i pretretmanom kontraceptivima i dugi protokol sa GnRH agonistima. Žene sa primenjenim kratkim protokolom stimulacije bile su starije, imale su više bazalne nivoe FSH i niže vrednosti AMH, što ukazuje na

smanjenu ovarijalnu rezervu, očekivano ova grupa pacijentkinja imala je manji broj jajnih ćelija. Kvalitet embriona, stope fertilizacije, stope kliničkih trudnoća i porođaja nisu se razlikovale između primenjenih protokola. Ovakve rezultate pokazala je i meta analiza koja je obuhvatala pet randomizovanih ispitivanja, poredeći protokole GnRH agonista i antagonista, a pokazala je i slične stope implantacija i trudnoća po ciklusu u oba protokola (Baruffi i sar. 2007; Albano i sar. 2000; Santos i sar.2010).

U IVF postupcima koristi se kontrolisana ovarijalna stimulacija sa povišenim dozama gonadotropina da bi se stimulisao razvoj multiplih folikula u jednom ciklusu. U ovom istraživanju procenjivan je uticaj različite doze gonadotropina na jajne ćelije, embrione i ishod postupka IVF i nije nađena značajna razlika. Takođe, ni druge studije nisu pronašle nepovoljan uticaj gonadotropina na rastuće folikule (Raga i sar.1999; Santos i sar. 2010), niti na razvoj embriona (Ziebe i sar. 2004; Santos i sar. 2010). Ovarijalna stimulacija koja prethodi IVF postupku predstavlja stres u izvesnom smislu. U kombinaciji sa genetskom predispozicijom i životnim navikama, ishod IVF može da bude značajno promenjen stresom i prirodnim mehanizmima odbrane neophodnim da ga savladaju (Ruder i sar. 2008). Ovarijalna stimulacija može da ima direktan uticaj na markere oksidativnog stresa, što je pokazano detekcijom promenjenih parametara oksidativnog stresa u serumu- aktivnost SOD bila je smanjena posle stimulacije, dok je koncentracija MDA i -SH grupa bila povišena. Što se ishoda postupaka tiče, pokazano je da pacijentkinje bez oksidativnog stresa posle ovarijalne stimulacije imaju bolji ishod postupka. Pregledom literature i druge studije imale su konzistentne nalaze (Aurreokoetxea i sar. 2010; Palini i sar. 2006).

Kod ispitivanih pacijentkinja, manji procenat je imao povišene parametre oksidativnog stresa pre stimulacije. U grupi pacijentkinja sa prisutnim oksidativnim stresom pre početka stimulacije bilo je potrebno primeniti veću dozu gonadotropina za stimulaciju. U grupi pacijentkinja koje nisu imale povišene parametre oksidativnog stresa ni posle stimulacije procenat porođaja bio je značajno veći, dok je procenat pobačaja i biohemijskih trudnoća bio manji nego u grupi sa prisutnim oksidativnim stresom. Međutim, rezultati studija se razlikuju, dok se u studiji Younis i sar. (2012) vrednosti markera oksidativnog stresa nisu se razlikovale u grupi koja je bila trudna i one koja nije, Oral i sar. (2006) pronašli su da su nivoi MDA bili niži u grupi pacijentkinja kod kojih je došlo do koncepcije. Još jedna studija koja je konzistentna sa nalazima ovog istraživanja je studija Bedaiwy i sar. (2012).

Povećane koncentracije ROS i parametara oksidativnog stresa u muškom reproduktivnom traktu nepovoljno deluju na spermatozoide i udruženi su sa poremećajem u koncentraciji, pokretljivosti i morfologiji spermatozoida, dovodeći do pogoršanja parametara spermograma i sledstvenog infertiliteta. Međutim, u ovom istraživanju nije dokazana značajna razlika u ispitivanim parametrima oksidativnog stresa, iako su vrednosti MDA bile nešto niže u grupi sa normospermijom u odnosu na ostale poremećaje spermatogeneze, dok su vrednosti SOD i -SH grupa bile nešto više u grupi sa normospermijom. Ove razlike u vrednostima, iako ne statistički značajne, moguće zbog malog broja pacijenata, saglasne su sa velikim brojem drugih studija (Shamsi i sar. 2010; Benedetti i sar. 2012). Međutim, nalazi studija se razlikuju, parametri oksidativnog stresa u velikom broju ispitivanja bili su povišeni kod muškaraca sa infertilitetom. Međutim, nivoi parametara antioksidativne zaštite u nekim studijama bili su ili povišeni ili nije bilo razlike u njihovoj aktivnosti, dok su neka istraživanja pronašla i snižene parametre antioksidativne kod infertilnih muškaraca.

Studije koje su ispitivale bioelemente i toksične metale u infertilitetu imaju kontraverzne rezultate, a za neke elemente i veoma oskudne. Kod pacijentkinja sa pozitivnim ishodom IVF postupka, u ovoj studiji, pronađene su značajno niže koncentracije Mg. Što se tiče ishoda trudnoća postojala je značajna korelacija između niže koncentracije magnezijuma i porođaja. Nije pronađena korelacija različitih koncentracija bioelemenata sa brojem jajnih ćelija, niti sa brojem zrelih jajnih ćelija, kao ni brojem fertilisanih jajnih ćelija. Sličan nalaz imala je studija Bloom i saradnika (2012). Što se tiče toksičnih metala, oni su imali prediktorsku vrednost za postizanje koncepcije u ovom istraživanju. Kod pacijentkinja kod kojih je došlo do koncepcije pronađene su i niže vrednosti As i Pb, dok su one kod kojih nije došlo do trudnoće imale povišene koncentracije Pb i Cd. U literaturi su takođe povišene vrednosti teških metala imale uticaj na ishod IVF postupka (Al-Selaha i sar. 2008; Bloom i sar. 2012).

U ovom istraživanju poređene su vrednosti bioelemenata (Mg, Cu, Zn i Se) između muškaraca sa normalnim i patološkim nalazom spermograma. Dokazana je razlika u koncentraciji Mg kada se poredio normalan nalaz spermograma sa patološkim nalazom. Što se toksičnih metala tiče, ni u jednoj od ispitivanih grupa nije nađena statistički značajna razlika, iako su nalazi Hg i Pb bili nešto viši u grupama sa patološkim nalazom spermograma u odnosu na normalan nalaz. Ovakav nalaz mogao bi se objasniti malim brojem muških ispitanika u istraživanju. Izveštaji poslednjih godina ukazuju da neki bioelementi kao što su Cu, Se, Zn, Mg i Mo, koji su inače esencijalni metali, mogu da imaju i negativan efekat na reproduktivnu funkciju muškaraca, zavisno od njihovih koncentracija. Najveći broj

istraživanja o njihovom uticaju su studije na životinjama ili epidemiološke i profesionalne izloženosti, koje obično obuhvataju izlaganje većim koncentracijama, što se ne dešava u opštoj populaciji. Zbog široke rasprostranjenosti izlaganja ovim metalima počela su istraživanja i o uticaju nižeg nivoa izlaganja.

Na kraju procenjivan je i ishod IVF postupka u zavisnosti od nalaza spermograma. Stopa fertilizacije kao i stopa porođaja bile su veće u grupi sa normalnim nalazom spermograma. Ni jedan parameter spermograma sam po sebi ne može predvideti mogućnost uspeha ART postupaka, ipak, procenat spermatozoida sa normalnom morfologijom, u pozitivnoj je korelaciji sa stopama fertilizacije i stopama trudnoća u IVF (Kruger i sar. 1999, Grow i sar. 1994), što je pokazalo i ovo istraživanje.

Postoje vremenski specifični periodi osetljivosti u razvoju čoveka, u kojima različiti faktori spoljašnje sredine, čak i izlaganje jako malim koncentracijama, može da promeni signale programiranja i da bude okidač za različite neželjene posledice po zdravlje, koje mogu da se manifestuju bilo kada tokom života ili generacijama (Grandjean i sar. 2008; Woodruff i sar. 2010; Newbold i sar.2010). Takođe, što se oksidativnog stresa tiče, iako je jasno da ima i fiziološku funkciju i patološku ulogu, minimalne bezbedne koncentracije ili fiziološki korisne koncentracije treba tek da se definišu. I pored velikog broja studija nove randomizovane studije pomogle bi da se prepoznaju pacijenti sa povišenim rizikom i kod kojih bi trebalo započeti odgovarajući tretman pre uključivanja u postupak VTO ili u toku samog postupka, da se ove laboratorijske analize ipak uvedu u rutinsku praksu ispitivanja uzroka neplodnosti, sa ciljem da se umanj ili otkloni nepovoljan uticaj oksidativnog stresa, poremećaja ravnoteže bioelemenata i uticaja toksičnih metala na ishod postupka VTO.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Tulić L, Vidaković S, Tulić I, Ćurčić M, Stojnić J, Jeremić K. OXIDATIVE STRESS MARKERS IN GNRH AGONIST AND ANTAGONIST PROTOCOLS IN IVF. *Journal of Medical Biochemistry* 2017 Apr 22;36(2):163-170 doi: 10.1515/jomb-2017-0001

Tulić L, Vidaković S, Tulić I, Ćurčić M, Bulat Z. TOXIC METAL AND TRACE ELEMENT CONCENTRATIONS IN BLOOD AND OUTCOME OF IN VITRO FERTILIZATION IN

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “OKSIDATIVNI STRES I RAVNOTEŽA BIOELEMENATA KOD PACIJENATA U POSTUPKU VANTELESNOG OPLOĐENJA” kandidata dr Lidija Tulić značajna je i aktuelna i predstavlja originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na faktore koji utiču na ishod vantelesnog oplođenja. Činjenica je da na ishod postupka vantelesnog oplođenja (VTO) utiče više faktora. To su: godine starosti, hormonski status, ovarijalna rezerva, uzrok infertiliteta, protokoli stimulacije, indeks telesne mase, broj i kvalitet oocita, morfološke karakteristike spermatozoida, broj i kvalitet embriona i drugo. Jedan od mogućih uzroka koji može da ima uticaj na ishod VTO je i oksidativni stres, odnosno poremećaj ravnoteže bioelemenata i uticaj toksičnih metala. U stanju oksidativnog stresa koncentracije parametara istog u serumu su izmenjene, što svakako može imati uticaj na normalno funkcionisanje reproduktivnog trakta u žena. Mada je manji broj radova analizirao uticaj parametara oksidativnog stresa kod žena na ishod ART postupaka, određen broj autora ukazuje da postoji korelacija između prisustva oksidativnog stresa i ishoda postupaka vantelesnog oplođenja. Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Lidije Tulić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Članovi Komisije:

Prof. dr Mladenko Vasiljević

Prof. dr Svetlana Spremović Rađenović

Prof. dr Jasmina Popović

Mentor:

Prof. dr Snežana Vidaković

Komentor:

Prof. dr Zorica Bulat
