

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.02.2019. godine, broj 9700/02-MM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Uticaj prisustva tiroid-peroksidaznih antitela na ishod vantelesne oplodnje“

kandidata dr Sanje Medenice, zaposlene na Odeljenju endokrinologije Interne klinike Kliničkog Centra Crne Gore u Podgorici. Mentor je Prof. dr Miloš Žarković, a komentor Prof.dr Eliana Garalejić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Mladenko Vasiljević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc.dr Biljana Nedeljković Beleslin, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Snežana Vujošević, profesor Medicinskog fakulteta u Podgorici

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 Sanje Medenice napisana je na ukupno 160 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metod rada, rezultati, diskusija, zaključak, literatura i prilozi. U disertaciji se nalazi ukupno 65 tabela, 3 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji.

U **uvodu** je prvo dat kratak osvrt na značaj infertiliteta kao zdravstvenog i socijalnog problema današnjice, sve veće potrebe za ostvarivanjem trudnoće putem metoda vantelesne oplodnje (VTO) i uticaja tiroidne autoimunosti (TAI) na začeće, tok i ishod trudnoće, koje su u daljem tekstu detaljno objašnjene. U prvom delu je opisana regulacija i značaj adekvatne funkcije tiroidne osovine u reprodukciji, uz zaseban prikaz ekspresije receptora tiroidnih

hormona i TSH u reproduktivnom tkivu, kao i adaptacija tiroidne funkcije u trudnoći. U narednom delu detaljno je definisana TAI, a potom je definisan Hashimoto tiroiditis (HT) kao jedan od najčešćih sindroma TAI, njegova etiologija i patogeneza, incidenca, distribucija i prognoza, klinička prezentacija i tok bolesti, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i terapijske opcije. U narednom poglavlju definisan je i problem infertiliteta, njegove incidence, podela i uzroci istog, evaluacija i lečenje, postupak VTO, željeni ishodi i njihova uspešnost. Potom je data sumacija povezanosti dva prethodno opisana entiteta, prikazan je značaj TAI u reproduktivnom periodu, udruženost iste sa infertilitetom i neželjenim ishodima trudnoće. U tom delu poseban osvrt je dat značaju hipotiroidizma u trudnoći i povezanost sa mogućim neželjenih ishodima iste. Opisan je i značaj folikularne tečnosti za kvalitet jajne ćelije. Prikazani su dostupni rezultati uticaja TAI na ishod VTO, kao nezavisnog markera neuspelog ishoda, kao i terapijski pokušaji u prevazilaženju ovog problema. Na posletku, ostaje otvoreno pitanje da li bio opravdan prekonceptijski skrining za tiroidna autoantitela, koji su razlozi *pro et contra*.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja prisustva tiroidnih autoantitela u folikularnoj tečnosti kod pacijentkinja sa pozitivnim tiroidnim autoantitelima u perifernoj krvi. Sledeći cilj je da se oceni uticaj TAI na postizanje fertiliteta metodom VTO, a poslednji cilj se odnosi da li i u kojoj meri se ishodi VTO razlikuju među pacijentkinjama koje imaju i onim koje nemaju pozitivna tiroidna autoantitela u folikularnoj tečnosti.

U poglavlju **metod rada** je navedeno da se radi o prospektivno opservacionoj studiji. Definirano je vreme i mesto istraživanja, broj i karakteristike ispitanica koje su uključene u studiju. Definirani su kriterijumi za uključenje i isključenje. U okviru kliničke metodologije detaljno je opisan način prikupljanja anamnestičkih i kliničkih parametara, nakon dobijanja pismene saglasnosti za učestvovanje u studiji, a u prilogu je dat i dokument koji je popunjen za svaku ispitanicu. Detaljno je prikazan postupak uzorkovanja i izrade serumskih hormonskih i imunoloških analiza (TSH, fT₄, fT₃, anti TPO At i anti Tg At). Potom je detaljno opisan postupak primene protokola za kontrolisanu ovarijalnu stimulaciju na Odeljenju za arterfijelne reproduktivne tehnologije Ginekološko-akušerske klinike "Narodni front", folikulometrija uz praćenje nivoa serumskog estradiola, postupak indukcije ovulacije, aspiracije jajnih ćelija i prikazan postupak uzorkovanja i izrade hormonskih i imunoloških analiza u folikularnoj tečnosti (TSH, fT₄, anti TPO At, anti Tg At i progesteron). U daljem tekstu prikazan je detaljan postupak odlaganja jajnih ćelija u inkubator sa odgovarajućim

medijumom, postupak fertilizacije do embriotransfera, sa posebnim osvrtom na određivanje kvaliteta embriona. Dat je prikaz podrške lutealne faze. U narednom delu, detaljno je prikazan dizajn studijske populacije i kriterijumi za podelu pacijentkinja u ispitivanu (pozitivna tiroidna autoantitela, anti TPO At i/ili anti Tg At, u perifernoj krvi i one koje su pored TAI imale i hipotiroidizam, a terapijom je postignuto eutiroidno stanje-serumska vrednost TSH u referentnim granicama) i kontrolnu grupu (nisu imale pozitivna tiroidna autoantitela u perifernoj krvi). Na terapiji levotiroksinom bilo je 20 pacijentkinja ispitivane grupe. Potom su navedeni svi podaci o pacijentkinjama, kao i oni praćeni tokom postupka VTO, koji su dalje analizirani. Jasno je definisan ishod VTO. U narednom delu dat je detaljan prikaz statističke metodologije koja je primenjena u obradi podataka.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

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 220 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Studija je uključila 52 pacijentkinje starosti od 24 do 40 godina, podeljene u dve grupe po 26 pacijentkinja koje imaju pozitivnu TAI i 26 koje nemaju TAI. U trenutku ulaska u studiju sve pacijentkinje su bile nulipare, osim jedne koja je bila unipara. Prema podeli Svetske zdravstvene organizacije samo jedna pacijentkinja je imala sekundarni infertilitet, sve ostale su imale problem primarnog infertiliteta, bez razlike među grupama u etiologiji infertiliteta.

U prvom delu ovog poglavlja ispitivana je razlika između ispitanica sa i bez TAI u odnosu na praćene parametre. Kada se posmatraju opšte karakteristike studijske populacije grupe se nisu međusobno razlikovale po starosti, indeksu telesne mase, životnim navikama (pušenje, konzumiranje kafe), porodičnoj anamnezi za autoimune bolesti, ličnoj anamnezi za autoimune bolesti, vitiligo i polensku kijavicu, ranijim spontanim pobačajima, prethodnoj VTO, ali su se razlikovale po dužini trajanju infertiliteta do momenta ulaska u studiju. Dat je poseban osvrt na karakteristike pacijentkinja sa TAI. Nadalje, grupe pacijentkinja se nisu razlikovale po broju antralnih folikula, vrednostima *anti-Müllerian* hormona, primenjenom protokolu, broju dana stimulacije, ukupnoj količini primenjenih gonadotropina, koncentraciji serumskog estradiola na dan završne injekcije, metodu fertilizacije. Prosečne serumske

vrednosti TSH pre započinjanja protokola za kontrolisanu ovarijalnu stimulaciju bile su značajno više kod žena koje nemaju TAI nego u grupi koja ima, kao i prosečne serumske vrednosti fT_3 , dok je prosečna serumska vrednost fT_4 u grupi žena sa TAI bila viša nego u grupi bez iste, a značajne razlike u tiroidnim autoantitelima u serumu nađene su među grupama u korist grupe sa TAI, što je uostalom bio i kriterijum grupisanja pacijentkinja. Nije bilo značajnih razlika između grupa prema prosečnim vrednostima TSH i fT_4 u folikularnoj tečnosti. Kao i u slučaju serumskih antitela njihove razlike među grupama u folikularnoj tečnosti su bile evidentne i daleko veće vrednosti u grupi pacijentkinja sa TAI. Nije pokazana razlika u prosečnim vrednostima progesterona u folikularnoj tečnosti među grupama. Kada su analizirani parametri i ishod VTO, nije pokazana razlika u broju jajnih ćelija, broju i procentu kvalitetnih jajnih ćelija, stopi fertilizacije, ukupnom broju embriona, broju *top quality* embriona, broju transferisanih embriona, stopi implantacije. I na posletku, kao ishod VTO, stopa trudnoće po započetom ciklusu i embriotransferu značajno se razlikovala između grupe žena sa i bez TAI (30,8% vs 61,5%), $p=0,026$ i (34,8% vs 66,7%), $p=0,029$, redom. Razlike u gemelarnoj trudnoći i stopi ranih spontanih pobačaja među grupama nije bilo.

U narednom delu urađene su korelacione analize posmatranih parametara. Bitno je izdvojiti da je pokazana značajna korelacija nivoa serumskih i anti TPO At u folikularnoj tečnosti (0,961, $p<0,001$ u grupi sa TAI; 0,438, $p=0,025$ u grupi bez TAI) i serumskih i anti Tg At u folikularnoj tečnosti (0,945, $p<0,001$ u grupi sa TAI; 0,554, $p=0,003$ u grupi bez TAI). Pokazana je značajna korelacija nivoa TSH u serumu i folikularnoj tečnosti (0,467, $p<0,001$) i fT_4 u serumu i folikularnoj tečnosti (0,598, $p<0,001$). Nije bilo značajnih korelacija između progesterona u folikularnoj tečnosti i serumskih ili tiroidnih autoantitela u folikularnoj tečnosti u grupama.

Među značajnim korelacijama serumskih parametra sa parametrima VTO izdvajaju se: negativna korelacija između ukupnog broja embriona i serumskog fT_3 , negativna korelacija fT_4 u serumu sa stopom implantacije, pozitivna korelacija serumskih anti Tg At sa brojem jajnih ćelija, ukupnim brojem embriona i brojem visoko kvalitetnih embriona. Slično se nalaze značajne pozitivne korelacije anti Tg At u folikularnoj tečnosti sa brojem jajnih ćelija, brojem embriona, brojem *top quality* embriona i na granici statističke značajnosti sa brojem kvalitetnih jajnih ćelija. Nađena je značajna razlika između trudnoće računate po embriotransferu kada je u pitanju serumski fT_4 i to u smislu više vrednosti u grupi u kojoj nije ostvarena trudnoća, dok je razlika u vrednosti progesterona u folikularnoj tečnosti blizu konvencionalnog nivoa značajnosti viša u grupi u kojoj je ostvarena trudnoća. Pokazana je značajna razlika između grupa po broju jajnih ćelija kojih je prosečno više u grupi

pacijentkinja u kojoj je primenjen dugi protokol, kao i broj kvalitetnih jajnih ćelija i ukupan broj embriona, dok je razlika na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti, odnosno blizu kod broja transferisanih embriona i broja *top quality* embriona. Stopa implantacije je bila veća nakon primene dugog protokola. Pacijentkinje sa dugim protokolom imaju značajno veći broj uspešnih VTO u odnosu na pacijentkinje kod kojih je primenjen kratki protokol. Značajna korelacija ukupne količine gonadotropina sa anti Tg At u serumu, anti Tg At i progesteronom u folikularnoj tečnosti i to negativnog smera za antitela, a pozitivnog za progesteron. Na samoj granici statističke značajnosti je korelacija estradiola na dan završne injekcije i TSH u folikularnoj tečnosti, pozitivnog smera. Zapažaju se više prosečne vrednosti serumskog fT_4 kod primene ICSI metoda fertilizacije i povišene prosečne vrednosti TSH u folikularnoj tečnosti kod primene kombinovanog metoda (IVF/ICSI). Broja dana stimulacije pozitivno korelira sa stopom fertilizacije, količina gonadotropina negativno korelira sa brojem jajnih ćelija, estradiol na dan završne injekcije pozitivno korelira sa brojem jajnih ćelija, brojem kvalitetnih jajnih ćelija, ukupnim brojem embriona i brojem *top quality* embriona. Više prosečne vrednosti broja jajnih ćelija, broja kvalitetnih jajnih ćelija, ukupnog broja embriona, broja *top quality* embriona nalaze se kod primene kombinovanog metoda fertilizacije.

U poslednjem delu poglavlja, urađeni su logistički regresioni modeli sa trudnoćom po embriotransferu kao ishodom. Univarijantna analiza je pokazala da šansa da dođe do trudnoće je oko 4 puta manja ukoliko pacijentkinja ima TAI ($p=0,032$, $OR=0,267$, 95% IP 0,080–0,891). I multivarijantna analiza je pokazala da žene sa TAI imaju manju šansu da ostvare trudnoću ($p=0,004$, $OR=0,036$, 95% IP 0,004–0,347). Pored TAI, pokazano je da su prethodna VTO, progesteron u folikularnoj tečnosti i protokol značajni i nezavisni prediktori ishoda VTO. Pokazano je da je progesteron u folikularnoj tečnosti nezavistan prediktor ishoda i to što je veći progesteron, veća je šansa da žena u postupku VTO ostane trudna [\log progesteron u folikularnoj tečnosti $p=0,011$, $OR=56,276$ (95% IP 2,542–1245,660)]. Žene koje su imale prethodnu VTO imaju 12,9 puta manju šansu da ostvare trudnoću ($p=0,013$, $OR=0,077$, 95% IP 0,010–0,578). Daleko veća šansa da se ostvari trudnoća u postupku VTO je ukoliko se koristi dugi protokol za kontrolisanu ovarijalnu stimulaciju (oko 50 puta) ($p=0,005$, $OR=50,332$, 95% IP 3,235–783,165). Ipak, široki intervali poverenja za OR govore u prilog malog uzorka i ne toliko precizne ocene ovog parametra u populaciji.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

TAI sa učestalošću od 5 do 20% je najčešće oboljenje tiroidne žlezde u reproduktivnom periodu (Cho i sar.,2015). Mnoge studije upućuju da prisustvo TAI ima negativnu prediktivnu vrednost za ishod trudnoće, u smislu smanjenja stope trudnoće, a povećanja stope spontanih pobačaja (Siero i sar.,2004, Todorova i sar.,2008, Pratt i sar.,1993, Sezer i sar.,2009). Veruje se da bi tiroidna autoantitela mogla biti nezavisni marker neuspelih ishoda VTO (Bussen i sar.,2000), delujući na proces folikulogeneze, fertilizacije i embriogeneze (Vissenberg i sar.,2015).

Kada je reč o opštim karakteristikama ispitanica, studije (Chen i sar., 2011, Tan i sar., 2014, Abbassi-Ghanavati i sar., 2010) su pokazale nešto stariju životna dob TAI pozitivnih žena, dok su diskretno starije životne dobi bile i pacijentkinje u ispitivanoj grupi, ali bez značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu. Iako bez značajne razlike, porodično opterećenje tiroidnom ili drugom autoimunom bolešću u TAI pozitivnoj grupi je veće nego u kontrolnoj, što je u skladu sa dostupnom literaturom (Quintino-Moro A i sar.,2014). Ispitanice sa i bez TAI su se razlikovale po dužini trajanja infertiliteta do momenta ulaska u studiju, što nije u skladu sa literaturom (Zhong i sar.,2012, Lukaszuk i sar.,2015, Sakar i sar.,2016). Ova razlika je objašnjena činjenicom da je većina pacijenata u ispitivanoj grupi od ranije imala dijagnostikovanu hipotireozu na bazi HT i bila na supstituciji levotiroksinom, pa je moguće i ranije donešena odluka za ulazak u postupak VTO. Grupe pacijenkinja se nisu razlikovale po protokolu koji je primenjen, broju dana stimulacije, ukupnoj količini primenjenih gonadotropina, koncentraciji serumskog estradiola na dan završne injekcije, metodu fertilizacije, što je u saglasnosti sa podacima dostupnim u literaturi (Zhong i sar.,2012, Lukaszuk i sar.,2015, Sakar i sar.,2016, Kim i sar.,2011), iako se prema nekim autorima očekuje duže trajanje stimulacije kod žena sa hipotiroidizmom (Busnelli i sar.,2013). Kao što je u rezultatima naglašeno, prosečne serumske vrednosti TSH pre započinjanja protokola za kontrolisanu ovarijalnu stimulaciju bile su značajno više kod žena koje nemaju TAI, kao i prosečne serumske vrednosti fT_3 , dok je prosečna serumska vrednost fT_4 u grupi žena sa TAI bila viša, što bi se moglo objasniti činjenicom da je kod većine pacijenkinja koje imaju TAI od ranije postavljena dijagnoza HT sa ili bez hipotiroidizma i uvedena supstitucionna terapija prema važećim preporukama. Studije Yan i sar.,2012, Poppe i sar.,2004 pokazale su povišene vrednosti serumskog TSH kod pacijenkinja sa TAI u odnosu na one bez TAI. Jedna preliminarna opservaciona studija pokazala je da relativno niske koncentracije fT_3 kod žena sa HT na supstituciji levotiroksinom mogu doprineti većoj stopi infertiliteta (Sowinski i sar.,2015), što je bio slučaj i kod grupe pacijenkinja sa TAI. U studiji Monteleone i sar.,2011 nije pokazana značajna razlika u prosečnim serumskim vrednostima TSH, fT_4 i fT_3 između TAI pozitivne i negativne grupe. Takođe, ova studija je po prvi put, ispitala prisustvo TSH,

fT_4 i progesterona u folikularnoj tečnosti kod pacijentkinja sa pozitivnim tiroidnim autoantitelima u perifernoj krvi i procenila njihov značaj za proces fertilizacije i razvoj embriona metodom VTO. Dobijene prosečne vrednosti TSH i fT_4 u folikularnoj tečnosti se nisu razlikovale među grupama pacijentkinja koje sa i bez TAI. Korelacija TSH i fT_4 u folikularnoj tečnosti sa ishodima u studiji je bila zanemarljiva, a nije pokazana ni značajna razlika u odnosu na trudnoću po embriotransferu. Studijom je pokazano prisustvo tiroidnih autoantitela u folikularnoj tečnosti kod pacijentkinja sa pozitivnim tiroidnim autoantitelima u perifernoj krvi. Grupa pacijentkinja sa TAI je imala značajno više vrednosti anti TPO At i anti Tg At u folikularnoj tečnosti nego grupa pacijentkinja koje nisu imale TAI. Monteleone i sar.,2011 su prvi put, na manjem uzorku, pokazali prisustvo tiroidnih autoantitela u folikularnoj tečnosti kod žena sa TAI. Više vrednosti progesterona u folikularnoj tečnosti su primećene kod osoba sa ostvarenom trudnoćom, uz graničnu statističku značajnost. Medoza i sar.,1999 upućuju da su jajne ćelije sa normalnom fertilizacijom dobijene iz folikula sa višim koncentracijama progesterona u poređenju sa jajnim ćelijama koje nisu oplodene, a veruje se da postoji gornja granica koncentracije u folikularnoj tečnosti nakon koje progesteron gubi pozitivan efekat na maturaciju jajnih ćelija, već počinje da pogoršava kvalitet istih (Revelli i sar.,2009), ukazujući da progesteron u folikularnoj tečnosti može biti marker kvaliteta jajne ćelije i njenog razvoja (Carpintero i sar.,2014).

Shodno činjenici da rezultati nisu pokazali razliku u broju jajnih ćelija, broju i procentu kvalitetnih jajnih ćelija moglo bi se pretpostaviti, da tiroidna autoantitela nemaju direktan uticaj na jajnu ćeliju, ne oštećuju njeno sazrevanje niti utiču na njen kvalitet, bez obzira što se nalaze u folikularnoj tečnosti, što se suprotstavlja pretpostavljenom mehanizmu delovanja tiroidnih autoantitela putem molekularne mimikrije na zonu pelucidu (Kelkar i sar.,2005). Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama Zhong i sar.,2012, Lukaszuk i sar.,2015, Kim i sar.,1998. Rezultati poslednje dve studije su u saglasnosti sa dobijenim kada je reč i o stopi fertilizacije, dok su Zhong i sar.,2012 i Monteleone i sar.,2011 pokazali nižu stopu fertilizacije u grupi žena sa TAI. Kao i kada je reč o uticaju na jajne ćelije, na osnovu rezultata bi se moglo pretpostaviti, da tiroidna autoantitela nemaju direktan uticaj na embrion niti utiču na njegov kvalitet, što ne ide u prilog da antitela imaju uticaj na preimplantacioni embrion, kako je pokazano na animalnom modelu (Lee i sar.,2009). Iako su neke studije u saglasnosti sa dobijenim rezultatima (Lukaszuk i sar.,2015, Kim i sar.,1998), Zhong i sar.,2012 su pokazali niži broj ukupnih embriona u grupi sa TAI. Kada se u obzir uzme broj transferisanih embriona dobijeni rezultati su u saglasnosti sa onim u navedenim studijama. I dok pojedine studije pokazuju nižu stopu implantacije kod žena sa TAI, u ovoj studiji razlike

među grupama nije bilo, pa bi se moglo bi se pretpostaviti da tiroidna autoantitela mogu imati efekat na postimplantacioni embrion, kako je pokazano u studiji Lee i sar.,2009 na animalnom modelu gde su anti TPO At uticala na postimplantacioni razvoj embriona, što je dovelo do gubitka fetusa.

Sve ispitanice koje su ostvarile biohemijsku, ostvarile su i kliničku trudnoću. Bez obzira da li je trudnoća računata po embriotransferu ili započetom ciklusu, značajna razlika u stopi ostvarenih trudnoća je bila među grupama, u korist grupe bez TAI, bez razlike u stopi ranih spontanih pobačaja i gemelarnim trudnoćama. Pokazana je niža stopa kliničke trudnoće u žena sa TAI i u drugim studijama (Kim i sar.,1998, Kilic i sar.,2008, Zhong i sar.,2012). Studija van den Boogaard i sar., 2011 je pokazala da je prisustvo tiroidnih autoantitela povezano sa neobjašnjenim subfertilitetom, povećanim rizikom od spontanih pobačaja, ponavljanim spontanim pobačajima, prevremenim porođajem. Dostupna literatura govori u prilog većeg rizika za spontane pobačaje kod TAI pozitivnih žena (Thangaratinam i sar.,2011, Poppe i sar.,2007, Zhong i sar.,2012, Glioner i sar.,1991, Mecacci i sar.,2000), iako ima studija koje pokazuju slične rezultate dobijenim (Muller i sar., 1999). Naime, nepostojanje razlike između grupa po ovoj posmatranoj varijabli može se tumačiti time što su posmatrani samo rani spontani pobačaji, ali u obzir treba uzeti i ograničenje zbog same veličine uzorka. S obzirom da fetalne koncentracije fT_4 i fT_3 su i do sto puta niže od koncentracija u majčinoj krvi, male redukcije vrednosti tiroidnih hormona u majčinoj krvi uzrokuju znatno sniženje vrednosti istih u fetusu, a time se povećava stopa neželjenih ishoda trudnoće, ali i postpartalnih konsekvenci na fetus. Neke meta analize (Negro i sar.,2007) nisu potvrdile značaj TAI u smanjenju stope kliničke trudnoće, već isključivo u povećanju stope spontanih pobačaja, nakon VTO (Wu i sar.,2015). I druge publikacije (Chen i sar.,2011, Kim i sar.,1998) su potvrdile da u grupi žena u programu VTO i sa TAI je veća stopa spontanih pobačaja. Međutim, u dostupnoj literaturi nalaze se i rezultati studija koji ne govore u prilog negativnog uticaja TAI na ishod VTO (Sakar i sar., 2016, Chai i sar.,2014, Kutteh i sar.,1999). Ovarijalna stimulacija, kao deo procedure VTO, ima uticaja na tiroidnu funkciju, posebno kod žena sa prisutnim tiroidnim autoantitelima i/ili hipotiroidizmom, prvenstveno u smislu porasta serumske koncentracije TSH (Busnelli i sar.,2016, Poppe i sar.,2004). Primena levotiroksina u terapiji kod TAI pozitivnih eutiroidnih žena pokazala je dobar efekat u smislu smanjenja stope prevremenih porođaja, spontanih pobačaja, povećanja stope kliničke trudnoće (Negro i sar.,2006, Prummel i sar.,2004, Thangaratinam i sar.,2011), posebno pri serumskim koncentracija TSH > 2,5mIU/L. Predložene su tri 'radne hipoteze' o mogućem etiološkom uzročniku povećanih gubitaka trudnoće u žena sa TAI: tiroidna autoantitela kao posledica generalizovanog autoimunog

odgovora, a gubitak trudnoće kao posledica odbacivanja ‘fetalnog grafta’, povezanost TAI sa blagom deficijencijom tiroidnih hormona ili sa manjom sposobnošću tiroidne žlezde da se adaptira na hormonske promene u trudnoći i na posletku TAI kao razlog odložene koncepcije (Glinoe i sar., 1997, Poppe i sar.,2003, Toulis i sar.,2010, Velkeniers i sar.,2013).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Medenica S, Garalejic E, Arsic B, Medjo B, Bojovic Jovic D, Abazovic D, Vukovic R, Zarkovic M. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. PLoS One. 2018 Oct 29;13(10):e0206652. doi: 10.1371/journal.pone.0206652. eCollection 2018.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj prisustva tiroid-peroksidaznih antitela na ishod vantelesne oplodnje“ dr Sanje Medenice, prvi je ovakav rad u našoj populaciji i predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja TAI na ishod VTO. Pokazano je da su tiroidna autoantitela prisutna u folikularnoj tečnosti kod pacijentkinja sa TAI i u snažnoj su korelaciji sa vrednostima istih u serumu. Na osnovu dobijenih rezultata pretpostavlja se da se tiroidna autoantitela ne generišu u folikularnoj tečnosti, već prolaze krvno-folikularnu barijeru. Po prvi put pokazano je da se vrednosti TSH i fT_4 u folikularnoj tečnosti žena sa i bez TAI ne razlikuju. Takođe, po prvi put je pokazano prisustvo progesterona u folikularnoj tečnosti žena sa TAI koje su u postupku VTO i procenjen njegov uticaj na ishod VTO. Pokazano je da su pored TAI, progesteron u folikularnoj tečnosti baš kao i prethodna VTO i protokol nezavisni i značajni prediktori ishoda VTO. Shodno prethodno navedenom, ovi parametri trebalo bi da zauzmu posebno mesto u kliničkoj praksi u smislu planiranja i praćenja ishoda.

Imajući u vidu prethodno navedene rezultate, pretpostavlja se da TAI nema direktan efekat na oocite i embrione tokom tretmana VTO, već da je moguće da utiče na postimplantacioni razvoj embriona, smanjujući time šansu za ostvarivanje trudnoće.

Shodno nižoj stopi uspešnosti VTO u žena sa TAI naglašena je važnost dijagnoze TAI kod žena sa infertilitetom, posebno prilikom planiranja postupka VTO. Time bi mogao da se opravda predlog za prekonceptijski skrining za tiroidna autoantitela, koji je još uvek bez konačnog odgovora.

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 Sanje Medenice i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.03.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Mladenko Vasiljević

Doc.dr Biljana Nedeljković Beleslin

Prof. dr Snežana Vujošević

Mentor:

Prof. dr Miloš Žarković

Komentor:

Prof. dr Eliana Garalejić
