

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.03.2016. godine, imenovana je komisija za ocenu doktorske disertacije pod naslovom: „**Predviđanje ishoda asistirane fertilizacije na osnovu testova ovarijalne rezerve**“ kandidata Mr. sci. med. dr Jelene Micić, zaposlene na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije. Mentor doktorske disertacije je Akademik Prof. dr Nebojša Radunović.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetlana Vujović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Snežana Vidaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Sreten Bila, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, u penziji

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

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja disertacije

Veće naučnih oblasti medicinskih nauka je na svojoj sednici 01.07.2010. godine odobrilo izradu doktorske disertacije pod naslovom “Predviđanje ishoda asistirane fertilizacije na osnovu testova ovarijalne rezerve”, mentor Akademik Prof. dr Nebojša Radunović. Naslov doktorske disertacije, koji je kandidat prijavio Naučno-nastavnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu i naslov završne teze se u potpunosti poklapaju.

Ciljevi istraživanja, koji su navedeni u prijavi, tokom izrade nisu promenjeni. Prijavljena metodologija je tokom istraživanja ispoštovana u potpunosti.

Doktorska disertacija Mr sci Jelene Micić napisana je na 72 strane i sastoji se od 7 poglavlja: uvod, radna hipoteza, ciljevi istraživanja, metode istraživanja, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o Komisiji.

U **Uvodu** je nakon definisanja ovarijalne rezerve, ukazano na njen značaj kod žena sa problemom infertiliteta, zbog čega su tokom poslednje tri decenije, dizajnirani brojni testovi ovarijalne rezerve sa ciljem predviđanja kako ovarijalnog odgovora na stimulaciju ovulacije, tako i šanse za postizanje trudnoće nakon primene postupaka asistirane fertilizacije.

Navedeno je da mogućnosti ovih testova u predviđanju ovarijalni odgovor obično prevazilaze njihove mogućnosti predikcije trudnoće, ali je i ukazano na njihovo važno mesto u inicijalnom pristupu lečenju subfertilnog para, upravo zbog mogućnosti predviđanja nezadovoljavajućih rezultata koji se mogu popraviti različitim protokolima stimulacije, što im daje posebno mesto u smanjenju dodatnog psihološkog i finansijskog opterećenja i pojave neželjenih efekata. Prikazana je podela najčešće korišćenih testova ovarijalne rezerve na hormonske, dinamičke i ultrasonografske testove, a zatim su detaljno opisane prednosti i mane svakog od njih.

Hipoteze rada se odnose na postojanje mogućnosti predikcije ishoda in vitro fertilizacije (broja i kvaliteta jajnih ćelija, broja i kvaliteta embriona, nastanka biohemijske i kliničke trudnoće, razvoja sindroma ovarijalne hiperstimulacije) na osnovu bazalnih vrednosti hormona (FSH, LH, estradiola, progesterona, testosterona, inhibina B i AMH), odnosa FSH/LH, broja antralnih folikula ili kombinacije ovih testova 2/3. dana menstrualnog ciklusa.

Ciljevi rada su precizno definisani. Posebno su u definisanju ciljeva razdvojene mogućnost predikcije broja i kvaliteta oocita na osnovu bazalnih vrednosti hormona (FSH, LH, estradiola, progesterona, testosterona, inhibina B i AMH), odnosa FSH/LH, broja antralnih folikula ili kombinacije ovih testova 2/3. dana menstrualnog ciklusa; mogućnost predikcije broja i kvaliteta embriona na osnovu bazalnih vrednosti hormona (FSH, LH, estradiola, progesterona, testosterona, inhibina B i AMH), odnosa FSH/LH, broja antralnih folikula ili kombinacije ovih testova 2/3. dana menstrualnog ciklusa; mogućnost predikcije nastanka biohemijskih i kliničkih trudnoća na osnovu bazalnih vrednosti hormona (FSH, LH, estradiola, progesterona, testosterona, inhibina B i AMH), odnosa FSH/LH, broja antralnih folikula ili kombinacije ovih testova 2/3. dana menstrualnog ciklusa; kao i mogućnost predikcije razvoja sindroma ovarijalne hiperstimulacije.

U poglavlju **Metodologija istraživanja** detaljno se opisuju dizajn studije, kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, kao i načini praćenja ispitanika. U ovom delu kandidat opisuje sve načine kvantifikovanja merenja koji su korišćeni u istraživanju, kao i primenjene postupke. Detaljno je dat i opis statističke analize rezultata. Metodologija primenjena u istraživanju adekvatno je postavljena shodno ciljevima, a način na koji je objašnjena u radu pruža mogućnost ponavljanja na identičan način.

Poglavlje **Rezultati** obuhvata detaljan prikaz nalaza dobijenih istraživanjem sa jasno naznačenim vrednostima primenjenih statističkih testova i dobijenih nivoa značajnosti. Rezultati istraživanja su jasno izloženi, pregledno i sistematično u 11 tabela i 4 grafikona po oblastima, prema datoj metodologiji, praćeni nalazima statističkih testova i nivoa značajnosti.

Diskusija je adekvatno napisana, uz osvrt na savremene i istorijske činjenice iz literature, odnosno rezultate sličnih istraživanja iz oblasti asistirane reprodukcije u različitim zemljama i

populacijama. Kandidat je integrisao sopstvene nalaze u kontekstu najnovijih saznanja na terenu asistirane reprodukcije i reproduktivne endokrinologije.

Zaključak sadrži najvažnije nalaze, koji proizilaze iz rezultata sopstvenog rada i podstiču na dalje istraživanje i primenu u kliničkoj praksi.

U poglavlju **Literatura** se navodi 130 referenci, koje relevantno prikazuju dosadašnja iskustva u izučavanju opisane problematike.

Tekst doktorske disertacije je jasan, jezički i stilski korektan, uz adekvatnu upotrebu stručne terminologije.

B. Kratak opis postignutih rezultata:

Studijom je ispitana mogućnost predviđanja ovarijalnog odgovora na primenjenu stimulaciju, broja i kvaliteta embriona, kao i nastanka biohemijskih i kliničkih trudnoća posle primene postupaka asistirane fertilizacije, na osnovu testova ovarijalne rezerve kod ispitanica kod kojih je primenjen neki od tri najčešće korišćena protokola kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije. Pokazano je da mlađa životna dob, viši nivo AMH u serumu, niži odnos FSH/LH i veći broj antralnih folikula dovode do povećanja broja dobijenih oocita, kao i nastanka biohemijskih i kliničkih trudnoća. Broj antralnih folikula je bio najznačajniji prediktor ovarijalnog odgovora, nezavisno od primenjenog protokola. Normalna vrednost AMH je bila od značaja u predikciji nastanka kvalitetnih embriona. Na kraju, definisane su i tačke preseka za vrednosti AMH u serumu i broj antralnih folikula za adekvatan i prekomeran ovarijalni odgovor, kao i za nastanak biohemijskih i kliničkih trudnoća u različitim protokolima kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije.

Studijom je obuhvaćeno 363 žene kojima je urađen neki od postupaka asistirane fertilizacije u okviru Nacionalnog programa na Klinici za ginekologiju i akušerstvo KCS u dvogodišnjem periodu. Stimulacija ovulacije je vršena prema unapred određenim protokolima, pri čemu je kratak protokol uz supresiju GnRH agonistima primenjen kod 158 ispitanica; dugi protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima kod 181 ispitanice; i kratak protokol uz supresiju GnRH antagonistima kod 24 ispitanice. Primarni infertilitet je imalo 266 (73.3%) ispitanika, a sekundarni infertilitet 97 (26.7%) ispitanika. Od uzroka infertiliteta, najzastupljeniji je bio muški uzrok kod 114 (31.4%) ispitanika, zatim slede nepoznat uzrok kod 87 (24.0%) i tubarni uzrok kod 84 (23.1%) ispitanika. Kombinovan uzrok infertiliteta je nađen kod 47 (12.9%) ispitanika, ovarijalni uzrok kod 15 (4.1%), endometriozna kod 12 (3.3%) i imunološki uzrok kod 4 (1.1%) ispitanika.

Međugrupnim poređenjem dobijena je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) između grupa sa u: godinama starosti, danima stimulacije, broju antralnih folikula, vrednosti FSH i vrednosti AMH. Pored toga, nađena je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) u broju dobijenih oocita između grupa, tj. broj dobijenih oocita u grupi u kojoj je primenjen dugi

protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima je bio značajno veći u odnosu na grupu u kojoj je primenjen kratak protokol uz supresiju GnRH agonistima kao i grupu u kojoj je primenjen kratak protokol uz supresiju GnRH antagonistima. Dodatno, međugrupnim poređenjem je nađena visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) između grupa u adekvatnom ovarijalnom odgovoru. U grupi u kojoj je primenjen dugi protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima je bilo značajno više ispitanica kod kojih je dobijen adekvatan ovarijalni odgovor u odnosu na druge dve grupe.

Više od 20% nezrelih oocita je bilo kod 39 (25.7%) ispitanica u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima, kod 51 (28.3%) u grupi u kojoj je primenjen dugi protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima i kod 9 (39.1%) ispitanica u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol uz supresiju GnRH antagonistima, bez statistički značajne razlike između grupa ($p = 0.399$).

Sindrom ovarijalne hiperstimulacije je imalo 5 (3.2%) ispitanica u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima, 32 (17.7%) u grupi u kojoj je primenjen dugi protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima i 1 (4.2%) u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol uz supresiju GnRH antagonistima. Međugrupnim poređenjem nađena je visoko statistički značajna razlika ($p < 0.001$) između prve dve grupe.

U univariјantnoj logističkoj regresionoj analizi, kao značajni prediktori adekvatnog i prekomernog broja dobijenih oocita, identifikovani su: starost, broj antralnih folikula, AMH i odnos FSH/LH. Multivariјantnom logističkom regresijom, kao najznačajniji prediktor adekvatnog i prekomernog broja dobijenih oocita u grupama u kojima je primenjen dugi ili kratki protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima, identifikovan je broj antralnih folikula. U ROC analizi određene su tačke preseka (cut-off) za AMH i broj antralnih folikula u predikciji broja dobijenih oocita, čime je pokazano da je broj antralnih folikula pouzdaniji prediktor i adekvatnog i prekomernog ovarijalnog odgovora na stimulaciju, nezavisno od primenjenog protokola.

Fertilizaciju je imalo 140 (92.1%) ispitanica u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima, 174 (96.7%) u grupi u kojoj je primenjen dugi protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima i 21 (91.3%) u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH antagonistima, bez statistički značajne razlike između grupa ($p = 0.161$). U univariјantnoj logističkoj regresionoj analizi, normalan nivo AMH je bio značajan prediktor embriona klase "A" u odnosu na nizak, dok visok nivo AMH nije bio značajan prediktor embriona klase "A" u odnosu na nizak.

Biohemijsku trudnoću je imalo 54 (38.8%) ispitanica u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima, 68 (39.5%) u grupi u kojoj je primenjen dugi protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima i 11 (52.4%) ispitanica u grupi u kojoj

je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH antagonistima, bez statistički značajne razlike između grupa ($p=0.489$). Do kliničke trudnoće je došlo kod 50 (36.0%) ispitanica u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima, 65 (37.8%) u grupi u kojoj je primenjen dugi protokol stimulacije uz supresiju GnRH agonistima i 11 (52.4%) ispitanica u grupi u kojoj je primenjen kratak protokol stimulacije uz supresiju GnRH antagonistima. Između grupa nije nađena statistički značajna razlika u broju kliničkih trudnoća ($p=0.352$). U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, kao najznačajniji prediktor biohemijske trudnoće identifikovana je vrednost AMH; a kao najznačajniji prediktori kliničke trudnoće identifikovani su: starost i broj antralnih folikula. U ROC analizi određene su tačke preseka (cut-off) za AMH i broj antralnih folikula u predikciji biohemijske i kliničke trudnoće ispitanica, ali su niskom senzitivnost i specifičnost bile niske, što ukazuje na nedovoljnu prediktivnu moć testova ovarijalne rezerve u predikciji krajnjeg ishoda – nastanka trudnoće.

C. Upporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Kontrolisana ovarijalna hiperstimulacija je sastavni deo postupaka asistiranе fertilizacije i obično se primenjuje na uniforman standardizovan način, nezavisno od individualnih karakteristika pojedinačnog pacijenta. Većina ovih terapijskih protokola je veoma kompleksna, dugotrajna i skupa. Izbor određenog protokola stimulacije je zasnovan na odluci izabranog lekara za sprovođenje IVF postupka, a bazira se na prednostima i manama određenih terapijskih pristupa, i najvažnije, na empirijskoj proceni potencijalnog odgovora pacijenta na primenjenu stimulaciju. Iako je mnogo studija sprovedeno sa ciljem nalaženja odgovarajućeg protokola za pacijente sa lošim, optimalnim ili prekomernim ovarijalnim odgovorom, do sada nije postignut konsenzus, s obzirom da svaki od protokola ima i svoje prednosti i ograničenja (Shrestha D, 2015).

Polazeći od toga da je glavni cilj kontrolisane ovarijalne hiperstimulacije dobijanje većeg broja zrelih folikula sprečavanjem prevremenog skoka LH, primena dugog protokola sa GnRH agonistima dovodi do stvaranja većeg broja zrelih folikula u poređenju sa drugim protokolima stimulacije. Primena većih doza gonadotropina i duže trajanje tretmana u ovom protokolu navode mnoge kliničare na druge terapijske opcije. Dodatno, brojne studije ukazuju na to da je tokom poslednje decenije značajan pomak u bezbednosti pacijenata ostvaren razvojem brojnih hormonskih, sonografskih i funkcionalnih testova ovarijalne rezerve, pa prekomeran ovarijalni odgovor vezan sa rizikom od razvoja sindroma ovarijalne hiperstimulacije više nije prihvatljiv ishod (Knez J, 2015).

Nakon što su studije pokazale da su vrednosti AMH i broj antralnih folikula u ranoj folikularnoj fazi u visokoj korelaciji (Fanchin R, 2003), broj antralnih folikula i vrednost AMH su dva biomarkera koji se dosledno u nizu studija tokom više godina pokazuju kao najbolji prediktori ovarijalnog odgovora na gonadotropine (La Marca A, 2010; Nelson SM 2013). Broj antralnih folikula i vrednost AMH su imali sličan učinak u predikciji broja dobijenih oocita kod

IVF pacijenata u većini opservacionih kohortnih studija u pojedinačnim centrima (Lekamge DN, 2007; Elgindy EA, 2008; Jayaprakasan K, 2010); međutim, nekoliko studija je pokazalo da je bolji prediktor broj antralnih folikula (Eldar-Geva T, 2005; Kwee J, 2008) ili vrednost AMH (McIlveen M, 2007). Više studija i meta-analiza su ukazale i da oba markera imaju sličnu kliničku vrednost u predikciji i lošeg i prekomernog ovarijalnog odgovora (Jayaprakasan K, 2010; La Marca A, 2010; Broer SL, 2011). Nasuprot ovim nalazima, tri nedavna velika prospektivna multicentrična ispitivanja IVF pacijenata sa dobrom prognozom su utvrdila da je vrednost AMH bolji prediktor od broja antralnih folikula u stimulisanim ciklusima uz supresiju i GnRH agonistima i GnRH antagonistima (Arce J-C, 2013; Nelson SM, 2015), i za broj dobijenih oocita i za izdvajanje pacijenata u kategorije sa očekivanim lošim ili prekomernim odgovorom. Dodatno, prema ovim studijama, dodavanje broja antralnih folikula u prediktivne modele nije povećavalo prediktivnu vrednost koju je imao AMH.

Postojanje ovako kontradiktornih podataka, nameće potrebu za daljim studijama u ovom pravcu. S obzirom na visoku korelaciju vrednosti AMH i broja antralnih folikula, važno je identifikovati koji od ova dva markera daje bolju predikciju ovarijalne funkcije, kvaliteta oocita i embriona kao i konačnog ishoda IVF postupka i da li je bolje koristiti kombinaciju ova dva markera ili procenu bazirati na osnovu samo jednog od njih (Barbakadze L, 2015).

Iako je poznato da je morfološko gradiranje embriona slab prediktor kliničkog ishoda, u jednoj studiji je nađena pozitivna veza između vrednosti AMH u serumu posle stimulacije, na dan davanja hCG, i morfologije embriona (Silberstein T, 2006), dok ostale nisu pokazale vezu između bazalnih vrednosti AMH u serumu i kvaliteta embriona (Lie Fong S, 2008; Aydin GA, 2015).

Glavni cilj postupaka asistiranе ferilizacije je nastanak trudnoće koja bi rezultovala u rađanju živog deteta. Velika meta-analiza koja je obuhvatila 28 studija utvrdila je da su godine starosti najbolji prediktor nastanka trudnoće (Broer SL, 2013); dodatno, nalazi ove studije su pokazali da dodavanje vrednosti AMH i broja antralnih folikula nije promenilo prediktivnu moć godina starosti. Odsustvo značajne povezanosti vrednosti AMH u serumu i stope trudnoća je potvrđeno u više studija (Arce J-C, 2013; Anckaert E, 2012). U samo nekoliko studija je navedeno da je vrednost AMH prediktor trudnoće posle postupka asistiranе ferilizacije, ali su limitirane malim brojem ispitanika ili retrospektivnim opservacionim dizajnom (Lekamge DN, 2007; Elgindy EA, 2008). Njihovi nalazi se, bar delimično, mogu objasniti većim brojem oocita i nastalih embriona dostupnih za dalji IVF postupak kod pacijentkinja sa visokim vrednostima AMH u odnosu na pacijentkinje sa niskim vrednostima ovog hormona. U svakom slučaju, nijedna cut-off vrednost nije dala zadovoljavajuću kombinaciju senzitivnosti, specifičnosti i prediktivne moći za nastanak trudnoće (Rezende CP, 2014).

Ovakva nekoherentnost nalaza je svakako posledica činjenice da postoje brojni drugi faktori, kao što su kvalitet embriona, tehnika embriotransfera, endometrijalna receptivnost, koji

utiču na šanse za postizanje trudnoće više od ovarijalne rezerve i posledičnog broja dobijenih oocita (Boomsma CM, 2007); Iz tog razloga, vrednost AMH, kao i druge markere ovarijalne rezerve, ne treba koristiti za isključivanje parova iz postupaka asistiranе fertilizacije.

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo teze

Radovi u časopisima međunarodnog značaja sa JCR liste

1. Micić J, Surlan L, Dotlic J, Milic N, Vidakovic S, Radunovic N. Ovarian response predictive model in different controlled ovarian stimulation protocols for IVF/ICSI treatment. Clin Exper Obstet Gynecol, 2016; (prihvaćen za štampu 10.02.2016.)

Radovi saopšteni na skupovima međunarodnog značaja

1. Micić J, Ljubić A, Radunović N. Strategija za kontrolisanu ovarijalnu hiperstimulaciju pre in vitro fertilizacije, U: N. Radunović. Cross talk From Cell to Human, Udruženje za humanu reprodukciju Srbije, Beograd, 2011. p. 85-92.

2. Ljubić A, Micić J. Drugs for ovulation induction – is there a real difference. U: T. Motrenko Simić. Journey through Human Reproduction. 10th Annual Meeting Mediterranean Society for Reproductive Medicine, Bečići – Budva, 2012. p. 21 - 24.

3. Micić J, Rašlić Ž, Janjić T, Tulić L, Ljubić A. Poređenje efikasnosti dugog i kratkog protokola stimulacije ovulacije uz supresiju GnRH agonistima u postupcima asistiranе fertilizacije. U: T. Motrenko Simić. Journey through Human Reproduction. 10th Annual Meeting of Mediterranean Society for Reproductive Medicine, Bečići – Budva, 2012. p. 38.

4. Micić J, Tulić L, Dotlic J, Šurlan L, Stanković V, Radunović N. Predikcija prematuriteta kod blizanačkih trudnoća nastalih postupkom vantelesne oplodnje – da li biomarkeri imaju značaj? XII Kurs škole perinatalne medicine, Tara, 2013. Imaging i biomarkeri – perspective i očekivanja, p. 204 – 206.

5. L. Surlan, L. Tulic, J.D. Micić, J. Stojnic, V. Stankovic, V. Otasevic, I. Tulic, A. Korac. How to build a better platform for poor prognosis patients – clinical, molecular or interdisciplinary efforts for personalized approach? 5th International IVI Congress Reproductive Medicine and Beyond, Seville, Spain, 2013, p. 35 – 36.

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Doktorska disertacija "Predviđanje ishoda asistiranе fertilizacije na osnovu testova ovarijalne rezerve" dr Jelene Micić predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mogućnosti predikcije ovarijalnog odgovora na kontrolisanu hiperstimulaciju, nastanka trudnoće posle primene postupaka asistiranе fertilizacije, kao i rizika razvoja komplikacija primenjene stimulacije. Ovim istraživanjem je ukazano na mogućnosti individualizacije protokola

stimulacije pristupom zasnovanim na vrednostima AMH u serumu i broja antralnih folikula. Dodatno, ukazano je i da markere ovarijalne rezerve ne treba koristiti kao pojedinačni parametar za isključivanje parova iz postupaka asistirane fertilizacije zbog njihove nedovoljne prediktivne moći. Ovo je prva ovakva studija u Srbiji, koja je obuhvatila 363 žene u dvogodišnjem periodu, pri čemu su uzeti u obzir i različiti primenjeni protokoli stimulacije. Rezultati ove studije bi mogli da budu osnova za korekciju i individualizaciju protokola stimulacije, smanjenje stope komplikacija i veći procenat uspešnosti postupaka asistirane fertilizacije.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je originalan i adekvatno izabran, uz savremenu metodologiju rada. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani, uz pažljivu diskusiju, a iz njih izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu izloženog, Komisija smatra da doktorska studija predstavlja originalni naučni doprinos i predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati predloženu doktorsku disertaciju dr Jelene Micić pod nazivom "Predviđanje ishoda asistirane fertilizacije na osnovu testova ovarijalne rezerve" i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Mentor:

Akademik Prof. dr Nebojša Radunović

.....

Članovi komisije

Prof. dr Svetlana Vujović

.....

Prof. Dr. Snežana Vidaković

.....

Prof. Dr Sreten Bila

.....

U Beogradu, 04.05.2016.