

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kompetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr med Igor Gogić**
2. Tema istraživanja: **«Uticaj različitih izvora energije korišćenih u laparoskopskoj operaciji endometriotičnih cisti na ovarijalnu rezervu»**
3. Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata:
 - **Prof. dr Miodrag Radunović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
 - **Prof. dr Saša Raičević**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor)
 - **Prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije





MEDICINSKI FAKULTET			
Primjeno:	Org. jed.	Broj	Prilog
29.06.2021	med	912	
			Vrijednost

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Igor Gogić- ginekolog akušer
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	Doktorske studije
Broj indeksa	
Ime i prezime roditelja	Milivoje i Kata Gogić
Datum i mjesto rođenja	09.12.1978- Pljevlja
Adresa prebivališta	Ul dr Vukašina Markovića, br. 112, Podgorica.
Telefon	067-210-565
E-mail	igilencija@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	Doktorske studije- Doktorant Medicinskog fakulteta Univerziteta u Podgorici od 29.decembra 2019. godnie Aktivno bavljenje procedurama asistiranje reproduktivne tehnologije u bolnici Codra- nakon edukacije kod Prof Artura Bjelice I na Klinici „Remedica,, Skoplje (od 2016 god) . Specijalista Ginekologije i akušerstva- položen specijalistički ispit 24. aprila 2012. Škola kolposkopije-Klinika za Ginekologiju I akuserstvo KCS- Beograd 2011. godine Škola ultrazvuka osnovni I napredni nivo- Klinika za Ginekologiju I akuserstvo KCCS-Beograd-2009.god. I i 2011.god. II nivo. Položen stručni ispit- 25.decembar 2006. Doktor medicine- 29.novembar 2005- Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, , srednja ocjena 7.83 (sedam osamdeset tri). Gimnazija: „Tanasije Pejatović,, Pljevlja, maj 1997, srednja ocjena 4.75
Radno iskustvo	Načelnik porodilišta za Covid pozitivne trudnice za Crnu Gogu u bolnici Codra-od 15.marta do 15.decembra 2021. Podpredsjednik Udruženja za humanu reprodukciju Crne Gore - od januara 2019. Aktivno samostalno bavljenje operativnim procedurama minimalne invazivne hirurgije- u bolnici Codra i nekoliko regionalnih bolnica Crnoj gori ,Bosni Hercegovini i Albaniji-od 2017.god. Aktivno samostalno bavljenje procedurama asistiranje reproduktivne tehnologije u bolnici Codra- (od 2016 god) . Specijalista Ginekologije I akušerstva –Specijalna bolnica- Codra Hospital (2016-). Specijalista Ginekologije I akušerstva –Opšta bolnica- Pljevlja(2012- 2016).

	Specijalizant Ginekologije I akušerstva –Opšta bolnica-Pljevlja(2008- 2012). Ljekar odbojkaškog kluba „Rudar Pljevlja,,- od 2006 do 2008. Ljekar opšte prakse – Dom zdravlja-Pljevlja (2005- 2008).
Popis radova	„Covid porodilište- iskustva „ - Igor Gogić- televizija „777,, Podgorica 29.05.2020. „ Korona virus-da li je barijera ženama za planiranje trudnoće „ - Igor Gogić-portal MONDO- 29.08.2020. „ Epiduralna anestezija- pro et contra „- Igor Gogić- televizija „Vijesti,, 08.09.2020. „ Operacija velikog retroperitonealnog tumora „ - Igor Gogić-Dnevne novine, 01.septembar 2019. „ Antimilerov hormon „ - Igor Gogić- časopis „Medical,, br.117, 05, januar 2019. „Disfunkcionalna uterusna krvarenja „- Igor Gogić- časopis „Medical,, br.112, 05.avgust 2018. „ Histeroskopski screening i benefiti u postupki IVF-a „- Igor Gogić- časopis „Medical,, br. 106, 05. februar 2018. „„Sindrom policističnih jajnika,, - Igor Gogić- časopis „ Medical,, br. 103, 05.novembar 2017. „ Histeroskopski screening i benefiti u postupki IVF-a „- Igor Gogić- časopis „Medical,, br. 106, 05. februar 2018. „ Hiruški tretman endometrioze,,- Igor Gogić- časopis „ Medical,, br. 101, 05.septembar 2017. „Maligniteti u ginekološkim endoekopskim operacijama u privatnim bolnicama,,- Igor Gogić- „Ginekološka nedelja,, jun 2016- Beograd „Konzervativni tretman vanmaterične trudnoće upotrebom metotreksata,, - Igor Gogić- Medicinski fakultet-Podgorica, 22. maj 2010.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	UTICAJ RAZLIČITIH IZVORA ENERGIJE KORIŠĆENIH U LAPAROSKOPSKOJ OPERACIJI ENDOMETRIOTIČNIH CISTI NA OVARIJALNU REZERVU
Na engleskom jeziku	INFLUENCE OF DIFFERENT ENERGY SOURCES USED IN LAPAROSCOPIC OPERATION OF ENDOMETRIOTIC CYSTS ON OVARY RESERVE
Obrazloženje teme	
Endometrioza je još uvijek enigmatska bolest koja smanjuje fertilitet i izaziva hroničan bol u maloj karlici, što značajno mijenja kvalitet života žene. To je česta bolest, može biti prisutna kod oko 22% žena koje nemaju simptome bolesti, kod oko 45-55% žena koje imaju problem infertiliteta i kod oko 50% žena koje imaju hroničan bol u maloj karlici. Samo hiruški tretman	

trajno uklanjanje endometriozu bez recidiva u 50% slučajeva, a hirurški u kombinaciji sa medikamentoznim smanjuje mogućnost recidiva do 85%.

Do sada nema dovoljno podataka da bi se dali jasni zaključci i smjernice o hirurškoj terapiji endometriozе i infertilitetu, mada većina studija ukazuje da sama operacija endometrioma značajno utiče na funkciju preostalog jajnika i fertilitet. To istraživanjima koja se odnose na ovu problematiku daje posebnu težinu i značaj. Takođe, dodatnu naučnu težinu istraživanju bi moglo da da ispitivanje biomarkera oksidacionog stresa i kompetentnosti elemenata antioksidacione zaštite.

Pregled istraživanja

Endometriozа je oboljenje sve češće u populaciji savremenih žena jer činjenica da je žena sve više involvirana u društveni život pomjera granicu njenog planiranja zatrudnjivanja što nažalost omogućava endometriozu da uzneprеduje i dovede do oštećenja plementog tkiva jajnika, jajovoda ili materice. Ciljna grupa istraživanja su uglavnom mlade žene koje imaju problema sa infertilitetom zbog endometriozе. U ginekologiji još uvijek nema jasnog konsenzusa kako liječiti endometriozu.

Postoje stavovi koji favorizuju hirurški tretman, drugi stavovi govore u prilog medikamentozog tretmana (GnRH analozi, oralni kontraceptivi, progestini) ili pak ako se radi o infertilitetu odmah ići na postupak in vitro fertilizacije.

Mogući razlozi subfertiliteta kod pacijenata sa endometriozom su: promijenjena anatomija genitalnog trakta, lokalna inflamacija, disfunkcija jajnika, smanjenje broja i kvaliteta jajnih ćelija, disfunkcija endometrijuma, poremećaji implantacije, promijenjen imuni odgovor i drugi manje poznati mehanizmi (1). Podaci govore da iako medikamentna terapija smanjuje veličinu endometrioma za čak 50%, ona ga ne može u potpunosti ukloniti te da je najefikasniji pristup liječenju hirurški u kombinaciji sa medikamentoznim. Osim toga, svaka endometriotična cista, ukoliko se ne ukloni, nosi rizik za rupturu, torziju adneksa ili rijetko malignu alteraciju. Postoje brojne dileme oko optimalne tehnike operacije, kada je primjeniti i da li je bolje u postupak vantelesne oplodnje ući prije operativnog rješavanja endometriozе. Dvije meta-analize objavljene u poslednjih dvije godine izdvojile su se: prva meta-analiza 21 studiju, od kojih je 8 zadovoljilo kriterijume za uključivanje, što ukupno predstavlja 237 pacijenata (12) i druga meta-analiza period od 20 poslednjih godina, u kome je 11 studija zadovoljilo kriterijume za uključivanje (13). Preporuka o najboljoj operativnoj tehnici (Cochrane 2006) data je na osnovu ove dvije meta-analize.

Endometriom uzrokuje fibrozu okolnog tkiva jajnika, što smanjuje broj folikula, biološki potencijal jajnika i reproduktivni potencijal žene, a sama operacija endometrioma dodatno pogoršava sve ove parametre. **Laparoskopija**, koja je i predmet istraživanja, je zlatni standard kako u dijagnostici tako i u terapiji endometrioma jajnika (2). Cistektomija uklanjanja niz disfunkcija u reproduktivnom traktu koje mogu biti uzrok subfertiliteta (3). Međutim, neizbježno je uklanjanje i zdravog tkiva jajnika uz **pseudokapsulu endometrioma**, što na terenu već smanjene folikularne rezerve prije operacije može imati ozbiljne posledice posle operacije i može u najtežem slučaju uvesti ženu u raniju menopauzu (4-6). Studija je prikazala da ovarijalno tkivo koje okružuje endometriotičnu cistu je morfološki izmjenjeno i vjerovatno bez funkcije, postavljajući sumnju da poremećena funkcija jajnika postoji i prije samog operativnog liječenja endometriotične ciste (14). Ovo je razlog da se istraživanja iz ove oblasti bave i operativnom tehnikom, iskustvom operatora, tehnikama koje omogućuju da se kod recidiva endometrioma ne radi ponovna operacija (7), tj. čak i da se ukoliko pacijentkinja ulazi u postupak vantelesne oplodnje operacija odloži za period kada se završi reprodukcija (8). Podaci iz Cochranovog pregleda dvije randomizirane, kontrolisane studije, pokazali su da ekscizionu hirurgiju endometrioma obezbjeđuje povoljnije ishode u odnosu na drenažu i ablaciju.

Ovarijalna rezerva, određena je brojem folikula i kvalitetom samih jajnih ćelija sadržanih

u jajniku, opada sa godinama, dovodeći do slabljenja reproduktivne funkcije jajnika (15). U novije vrijeme **anti-Müllerian hormon (AMH)** je prepoznat kao važan marker za određivanje ovarijalne rezerve. Koncentracija AMH u serumu opada tokom reproduktivnog života žene (16), da bi nakon nastupanja spontane menopauze koncentracije AMH u krvi bile nemjerljive (17). AMH se sintetise u Sertolijevim ćelijama testisa fetusa, gdje u periodu diferencijacije testis indukuje regresiju Millerovih kanala, koji su karakteristika ženskog reproduktivnog trakta (18). Ipak na rođenju se ova polno-dimorfna ekspresija gubi te se AMH produkuje i u granulosa ćelijama rastućih folikula jajnika. Ekspresija AMH u jajniku je najranije opisana u 36 nedelji gestacije u humanom ženskom fetusu (20). AMH se sintetise u granulosa ćelijama preantralnih i malih antralnih folikula, sve dok oni ne dostignu veličinu i stadijum razvoja kada bivaju selektovani za dominaciju pod uticajem FSH (19). Ovo se u čovjeka dešava kada antralni folikul dostigne 4-6 mm u prečniku. AMH se ne sintetise u atretičnim folikulima kao ni u teka ćelijama jajnika.

Za analizu ovarijalne rezerve žene, osim AMH određuju se u ranoj folikularnoj fazi Folikulo-stimulišući hormon (FSH), inhibin B i estradiol (E2). Sa opadanjem broja folikula, serumske vrijednosti inhibina B i estradiola opadaju dok koncentracije FSH rastu (21). Takođe, promjene u koncentracijama FSH, E2 i inhibina B dešavaju se relativno kratko u toku reproduktivnog života žene (22). Alternativno, mogu se koristiti biofizički testovi, koji obuhvataju transvaginalnu ultrazvučnu procenu volumena jajnika, broja antralnih folikula u ranoj folikularnoj fazi i Dopler studije protoka kroz jajnik (10). AMH se u novije vreme pojavio kao marker i prema novijim studijama, AMH daje najbolju procenu ovarijalne rezerve od svih bazalnih testova (11).

Do sada je određivanje broja antralnih folikula (*antral follicular count* - AFC) transvaginalnim ultrazvukom kao **biofizička metoda** najbolje kvantitativno pokazivalo ovarijalnu rezervu (23).

Ali brojanje antralnih folikula zahtjeva transvaginalni ultrazvučni pregled u ranoj folikularnoj fazi. Iz toga je i proizašla potreba za serumskim markerom (**biohemijski metod**) koji će da iskaže broj folikula koji su prošli tranziciju iz primordijalnog pool-a u pool-rastućih folikula, koji nije pod kontrolom gonadotropina, od koga bi korist imali i pacijenti i kliničari (24). Podaci skupljeni u toku nekoliko poslednjih godina ukazuju da bi upravo AMH mogao zadovoljiti takve kriterijume.

Rezultati izvesnog broja istraživanja ukazuju na značaj **oksidacionog stresa** u patogenezi endometriotičnih cisti. Pokazano je tečnost iz endometriotičnih cisti indukuje oksidacioni stres u epitelnim ćelijama endometrijuma (25). Sa druge strane, ukazuje se na mogućnost maligne alteracije endometriotičnih promena usled primene antioksidanasa (26). Sve zajedno ukazuje na krhku ravnotežu u regulaciji redoks ravnoteže u razvoju endometrioze i endometriotičnih cisti.

U laparoskopskim operacijama indukuje se pneumoperitoneum ubrizgavanjem CO₂ intrabdominalno i na koji način se dobija prostor za operativne intervencije u maloj karlici. Taj pojačani intrabdominalni pritisak CO₂ može rezultirati ishemijom tkiva jajnika. Takođe na kraju operacije ispuštanjem CO₂ dolazi naglo do normalizacije intraabdominalnog pritiska i reperfuzije kiseonika u cirkulaciji abdominalnih organa pa i samog jajnika što takođe može kao i prethodno pomenuta ishemija da dovede do **oksidativnog stresa**. Nekrotično dejstvo samog hiruškog tretmana i upotrebljene energije na jajnik je još jedan potencijalni uzrok oksidativnog stresa.

Endokrinološki i ultrazvučni parametri za procenu folikularne rezerve jajnika mogli bi biti od pomoći u proceni funkcije jajnika, biološkog potencijala jajnika i fertilitetne oboljele od endometrioze i pomoći u donošenju odluka o operaciji i proceni terapijske koristi učinjenog operativnog zahvata (9).

Cilj i hipoteze

Cilj studije je poređenje uticaja različitih izvora energije (*energy device*) koji su upotrebljeni za cistektomiju i hemostazu na plemenito tkivo jajnika, kroz procjenu ovarijalne rezerve određivanjem koncentracije AMH, FSH i E2 u serumu i biomarkere oksidacionog stresa i antioksidacione zaštite.

Hipoteze:

- Laparaskopska cistektomija smanjuje folikularne rezerve jajnika.
- Efekti laparaskopske cistektomije na folikularnu rezervu jajnika variraju u zavisnosti od vrste radne energije upotrebljene u operaciji.
- Laparaskopska cistektomija značajno utiče na vrednosti endokrinoloških parametara za procenu ovarijalne rezerve
- Postoji značajna promena u vrednostima biomarkera oksidacionog stresa.

Materijali, metode i plan istraživanja

Planirano istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, opservaciona, kontrolisana studija, koja bi se sproveda na Odeljenju za ginekologiju i akušerstvo Specijalne bolnice Codra Hospital, Podgorica- Crna Gora. Ispitivanje će trajati do uključivanja predviđenog broja pacijenata koji iznosi najmanje 60 raspoređenih u dvije grupe. Prva grupa pacijentkinja će biti tretirana upotrebom bipolarne struje, a druga upotrebom energije lasera. Obje metode predstavljaju standardne dijagnostičke procedure. Selekcija ispitanika bi se sproveda u skladu sa kriterijumima za uključivanje i isključivanje.

Kriterijumi za uključivanje:

Grupa žena oboljelih od endometrioze

- pacijentkinje reproduktivne dobi između 18 i 42 godine koje imaju redovne menstrualne cikluse na 25-35 dana;
- ultrazvučno vizualizovana promjena izgleda endometrioma koji je ≥ 4 cm na oba ili na jednom jajniku;
- laparaskopskim i patohistološkim pregledom potvrđena dijagnoza endometrioze.

Kriterijumi isključivanja:

- prethodna operacija na jajniku;
- sumnja na malignu cistu jajnika;
- endokrinološko obolenje uključujući: sindrom policističnih jajnika (PCOS), hipotireozu, hipertireozu ili neko drugo hronično obolenje;
- upotreba hormonske terapije ili bilo kakve druge hronične terapije unutar tri meseca pred ispitivanje.

Instrumenti mjerenja

Folikularna rezerva jajnika procijenice se prije i poslije operacije koristeći endokrinološke parametre za procjenu: Folikulo stimulišućeg hormona (FSH), Estradiola (E2) i anti-Mullerian hormona (AMH).

U ciklusu pred cistektomiju, od 3. do 5. dana ciklusa, predviđa se uzimanje uzoraka krvi za određivanje endokrinoloških (FSH, E2, AMH) parametara folikularne rezerve. Krv će se uzorkovati iz kubitalne vene *vacutainer* sistemom. Uzimaće se dvije eprivete krvi: 1) za analizu endokrinoloških markera krv će se uzimati u eprivete za izolovanje seruma – 5 ml krvi u eprivete koje sadrže inertni gel; tokom centrifugiranja, gel formira stabilan sloj između seruma i krvnih ćelija (žuti zatvarač) i 2) za analizu biomarkera oksidacionog stresa - 4,5ml krvi sa

antikoagulantnim sredstvom Natrijum citratom 0,5ml, što predstavlja odnos 1:9 (koncentracija Nacitrata je 3,8% u puferskom obliku) (plavi zatvarač). Odmah po uzorkovanju epruvete se odlažu u frižider za transportovanje ($T 1-4^{\circ}\text{C}$), a najdalje 30 minuta od uzorkovanja pristupa se centrifugiranju krvi i odvajanju plazme od eritrocita. Nakon prvog centrifugiranja uzimaju se uzorci plazme i odmah se odlažu u zamrzivač. Nakon uzimanja plazme pristupa se ispiranju eritrocita u fiziološkom rastvoru, tako što se dodaje fiziološki rastvor u eritrocite u odnosu 2:1, blago se promješa, a potom centrifugira 10 minuta na 3000 obrtaja. Supernatant se aspirira, i postupak se ponavlja još 2 puta. Nakon toga uzima se 1 ml eritrocita i dodaje se ledena destilovana voda. Na taj način se priprema lizat eritrocita za određivanje biomarkera oksidacionog stresa. Epruvete za izolovanje seruma se takođe centrifugiraju 10 minuta na 3000 obrtaja, nakon toga uzimaju se uzorci seruma koji se odmah odlažu u zamrzivač.

Laparoskopska cistektomija radi se u opštoj anesteziji u folikularnoj fazi ciklusa, tehnikom ljuštenja kapsule sa hemostaziranjem i uz upotrebu jednog od dva izvora energije koji su potpuno kompatibilni.

Operacije radi uvijek isti tim lekara.

Prije operacije i u 6. mjesecu posle cistektomije od 3. do 5. dana ciklusa uzima se uzorak krvi za određivanje endokrinoloških parametara folikularne rezerve.

Neposredno pre izvođenja cistektomije, kao i nakon operativne procedure uzimaće se uzorci krvi za određivanje vrijednosti biomarkera oksidacionog stresa (indeks lipidne peroksidacije mjeran kao TBARS, azot monoksid mjeran u formi nitrita (NO_2), vodonik peroksid (H_2O_2) i superoksid anjon radikal (O_2^-)) i aktivnosti elemenata antioksidacione zaštite (superoksid dismutaza (SOD), katalaza (CAT) i redukovani glutation (GSH)). Nakon prikupljanja uzoraka krvi slijedi postupak separacije plazme i eritrocita i potom liziranje istih. Nakon toga će se svi uzorci plazme i lizata eritrocita zamrznuti do postupka mjerenja. Svi pomenuti biomarkeri oksidacionog stresa će se određivati pomoću spektrofotometrijske metode, kao što je prethodno opisano (26-29) upotrebom spektrofotometra marke Shimadzu UV-1800, Japan.

Obrada podataka

Predviđa se obrada podataka upotrebom odgovarajućih statističkih metoda, uz korišćenje kompjuterskog statističkog paketa SPSS.

Očekivani naučni doprinos

Rezultati istraživanja bi omogućili bliže razumijevanje efekata laparoskopskog liječenja endometriotičnih cisti na ovarijalnu rezervu jajnika u pogledu različitih izvora energije koji se koriste tokom operativne procedure. Dobijeni rezultati omogućiće bolju anticipaciju operativnog ishoda i neželjenih efekata u cilju izbora što adekvatnije metode liječenja. Analiza vrijednosti markera redoks ravnoteže ukazaće na ulogu oksidacionog stresa u patogenezi endometriozе i ishodu operativnog tretmana.

Spisak objavljenih radova kandidata

„Maligniteti u ginekološkim endoskopskim operacijama u privatnim bolnicama, -dr Igor Gogić, dr Luka Andelić, dr Vera Kovačević- „Ginekološka nedelja, jun 2016- Beograd

Popis literature

1. Kitajima M, Defrere S, Dolmans M, Colette S, Squifflet J, Langendonck A, Donnez J. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2011; 96:685-691
2. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W and Garry R. Excisional versus ablative surgery for ovarian endometriomata: Cochrane database Syst Rev 2008; 16: CD004992
3. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G and Fedele L. Endometriotic

- cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. *Hum Reprod* 2009; 24: 2183-2186
4. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Gynecol* 2003; 15: 321-326
 5. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 421-5
 6. Biacchiardi C.P, Piane L.D, Camanni M, Deltetto F, Delpiano E.M, Marchiano G.L, Gennarelli G, Revelli A. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reproduct BioMed Online* 2011; 23: 740-746
 7. Yazbeck C, Madelenat P, Ayel JP, Jacquessou L, Bontoux LM, Solol P, Hazout A. Ethanol sclerotherapy: a treatment option for ovarian endometriomas before ovarian stimulation. *RBM online* 2009; 19: 121-125
 8. Garcia- Velasco J.A, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009; 24: 496-501
 9. Hirokawa W, Iwase A, Goto M, Takikawa S, Nagamoto Y, Nakahara T, Bayasula B, Nakamura T, Manabe S and Kikkawa F. The post-operative decline in serum Anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum Reprod* 2011; 26: 904-910
 10. Spremović- Radjenović S. Fertilitet žena sa prevremenom insuficijencijom jajnika. U: *Acta clinica- Menopauza* (urednik Micic D, gost urednik Vujovic S) Klinički centar Srbije, Beograd; 13 (2): 91-101
 11. Ledger W. Clinical utility of measurement of anti- Mullerian hormone in reproductive endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; (95): 5144 – 5154
 12. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta- analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3146- 3154
 13. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 2012; 98: 1531-1538
 14. Nezhat et al. Nezhat's Operative Gynecologic Laparoscopy and Hysteroscopy, 2008.
 15. Te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans & Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1998a.
 16. Te Velde ER & Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Human Reproduction Update*, 2002.
 17. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH & Themmen APN & te Velde ER. Anti-Mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*, 2004.
 18. Josso N, Cate RL, Picard Jy, Vigier B, di Clemente N, Wilson C, Imbeaud S, Pepinsky RB, Guerrin D, Boussin L, Legeai L & Carre-Eusebe D. Anti-Mullerian hormone: the Jost factor. *Recent Progress in Hormone Research*, 1993.
 19. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, fauser BC, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*, 2004.
 20. Rajpert-de Meyts, E Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of Anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: associations with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin*

- Endocrinol Metab,1999.
21. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L& Morse C. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,1995.
 22. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A and Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1999.
 23. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, fauser BC, de Jong FH& te Velde ER. The number od antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. Human Reproduction, 2003.
 24. Jenny A Visser, Frank H de Jong, SE Laven and Alex PN Themmen. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. Review Reproduction,2006.
 25. Kobayashi Y, Osanai K, Tanaka K, Nishigaya Y, Matsumoto H, Momomura M, Hashiba M, Mita S, Kyo S, Iwashita M. Endometriotic cyst fluid induces reactive oxygen species (ROS) in human immortalized epithelial cells derived from ovarian endometrioma. Redox Rep. 2017 Nov;22(6):361-366.
 26. Raicevic S, Eventov-Friedman S, Bolevich S, Selakovic D, Joksimovic J, Djuric J, Globarevic-Vukcevic G, Djuric D, Jakovljevic V. Correlation between oxidative stress and G6PD activity in neonatal jaundice. Mol Cell Biochem. 2014;395(1-2):273-9.
 27. Raicević S, Cubrilo D, Arsenijević S, Vukcević G, Zivković V, Vuletić M, Barudzić N, Andjelković N, Antonović O, Jakovljević V. Oxidative stress in fetal distress: potential prospects for diagnosis. Oxid Med Cell Longev. 2010;3(3):214-8.
 28. Petrovic J, Turnic TN, Zivkovic V, Andjic M, Draginic N, Stojanovic A, Milinkovic I, Bolevich S, Jevdjic J, Jakovljevic V. Correlation of Redox Status with Procalcitonin and C-reactive Protein in Septic Patients. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:5147364.
 29. Vasiljevic D, Veselinovic M, Jovanovic M, Jeremic N, Arsic A, Vucic V, Lucic-Tomic A, Zivanovic S, Djuric D, Jakovljevic V. Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2016;35(8):1909-1915.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr. Sasa Raicevic	
Drugi mentor		
Doktorand	IGOR GOGIĆ	Oliver Toront

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U (Podgorici, 29.06.2021).

Ime i prezime doktoranda

Oliver Toront