

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Igor Gogić
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	12/19
Podaci o magistarskom radu	/
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
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	
Naučna oblast doktorske disertacije	Laparoskopske operacije u ginekologiji
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana polaznih istraživanja i izlaganje istraživačkog programa (ciljevi i očekivani rezultati) doktorske disertacije kandidata dr Igora Gogića pod nazivom: „Uticaj različitih izvora energije korišćenih u laparoskopskoj operaciji endometriotičnih cisti na ovarijsku rezervu“ održana je 21.01.2022.godine u 12h u Sali za sastanke (dekanat) Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, i to pred komisijom u sastavu: 1. prof.dr Miodrag Radunović – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik komisije), 2. prof.dr Saša Raičević – vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor i član komisije), 3. prof.dr Aleksandra Vuksanović-Božarić – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (član komisije), U uvodnom dijelu dvadesetominutnog izlaganja, kandidat je obrazložio temu rada, dao pregled dosadašnjih istraživanja u oblasti, predstavio metodologiju rada, pojasnio ciljeve i hipotezu istraživanja i izložio očekivane rezultate. Nakon izlaganja kandidata, članovi komisije su otvorili diskusiju, postavili pitanja na koja je kandidat uspješno odgovorio. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidat dr Igor Gogić uspješno odbranio polazna istraživanja i istraživački program doktorske disertacije. Takođe, članovi komisije su dali	

komentar da su polazna istraživanja uspješno sprovedena i da su rezultati polaznih istraživanja dobra osnova za nastavak i proširenje istraživanja kroz doktorsku disertaciju. Javna odbrana je završena u 13h.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Endometrioza je još uvek enigmatska bolest koja smanjuje fertilitnost 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 hirurški tretman trajno uklanja endometrioze bez recidiva u 50% slučajeva a hirurški u kombinaciji sa medikamentoznim smanjuje mogućnost recidiva do 85%.

Posmatrajući dosada publikovane studije, u ovom trenutku nema dovoljno podataka da bi se dali jasni zaključci i smernice o hirurškoj terapiji endometrioze i infertilitetu, mada većina studija ukazuje da sama operacija endometrioma značajno utiče na funkciju preostalog jajnika i fertilitnost. To istraživanjima koja se odnose na ovu problematiku daje posebnu težinu i znača. Takođe, dodatnu naučnu težinu istraživanju bi moglo da da ispitivanje biomarkera oksidacionog stresa i kompetentnosti elemenata antioksidacione zaštite.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

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 anti-Mullerian hormona (AMH), folikulo-stimulišućeg hormona (FSH) i estradiola (E2) u serumu i biomarkere oksidacionog stresa (indeks lipidne peroksidacije meren kao TBARS, azot monoksid meren u forni nitrita (NO₂), vodonik peroksid (H₂O₂) i superoksid anjon radikal (O₂⁻) i aktivnosti elemenata antioksidacione zaštite (superoksid dismutaza (SOD), katalaza (CAT) i redukovani glutation (GSH)).

Hipoteza:

1. Laparoskopna cistektomija tehnikom ljuštenja capsule ciste dovodi do klinički značajnog smanjenja folikularne rezerve jajnika koje varira u zavisnosti od vrste radne energije upotrebljene u operaciji.

B3. Metode i plan istraživanja

Definisanje populacije i mjesta istraživanja:

Planirano istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, opservaciona, kontrolisana studija, koja bi se sprovedla na Odeljenju za ginekologiju i akušerstvo Specijalne bolnice „Codra Hospital“, Podgorica, Crna Gora. Ispitivanje će trajati do uključenja predviđenog broja pacijenata koji iznosi najmanje 60 raspoređenih u dvije grupe:

- 30 pacijentkinja će biti tretirano upotrebom bipolarnе struje
- 30 pacijentkinja će biti tretirano upotrebom energije lasera

Kriterijumi za uključivanje pacijentkinja u studiju:

- 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 za isključivanje pacijentkinja iz studije (oboljenja i stanja koja utiču na redoks ravnotežu):

- Prethodna operacija na jajniku;
- Sumnja na malignu cistu jajnika;
- Endokrinološko oboljenje uključujući: sindrom policističnih jajnika (PCOS), hipotireozu, hipertireozu ili neko drugo hronično oboljenje;
- Upotreba hormonske terapije ili bilo kakve druge hronične terapije unutar tri meseca pred ispitivanje.
- Srednje teška ili teška hipertenzija (TA > 140/90 mmHg),
- Trombocitopenija (trombociti < 80000),
- Tumori hipofize ili nadbubrežne žlijezde,
- Pacijentkinje poslije liječenja radio ili hemioterapijom,
- Pacijentkinje koje su u toku aktuelnog ispitivanja bile pozitivne na Covid 19.

Plan istraživanja:

Prije operacije i u 6. mjesecu posle cistektomije od 3. do 5. dana ciklusa uzima se uzorak krvi za određivanje **endokrinoloških parametara folikularne rezerve** (FSH, estradiol i AMH-a).

Neposredno prije izvođenja cistektomije, kao i u periodu do 24h od operative procedure uzimaće se uzorci krvi za određivanje vrijednosti **biomarkera oksidacionog stresa** (indeks lipidne peroksidacije mjeren kao TBARS, azot monoksid mjeren 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.

Metodi istraživanja:

Krv će se uzorkovati iz kubitalne vene *vacutainer* sistemom. Uzimaće se dvije epruvete krvi: 1) za analizu endokrinoloških markera krv će se uzimati u epruvete za izolovanje seruma – 5 ml krvi u epruvete koje sadrže inertni gel; tokom centrifugiranja, gel formira stabilan sloj između seruma i krvnih ćelija (žuti zatvarač)

- Evaluacija vrijednosti FSH, estradiola i anti-Müllerovog hormona će se izvoditi ECLIA metodom u laboratoriji Bolnice Codra na aparatu ELEXIS ROCHE COBAS c 411 koji je zvanično sertifikovan za navedena laboratorijska ispitivanja.

2) Za analizu biomarkera oksidacionog stresa - 4,5 ml krvi u epruvete sa antikoagulantnim sredstvom Natrijum citratom 0,5 ml, što predstavlja odnos 1:9 (koncentracija Natrij citrata je 3,8% u puferskom obliku) (plavizatvarač). 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. Potom se svi uzorci plazme i lizata eritrocita zamrznu na -20°C do postupka mjerenja koji će biti sproveden na Institutu za Fiziologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu.

Svi pomenuti biomarkeri oksidacionog stresa će se određivati pomoću

spektrofotometrijske metode upotrebom spektrofotometra marke Shimadzu UV-1800, Japan na Institutu za fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu
 Laparoskopska cistektomija radi se tehnikom ljuštenja kapsule sa hemostaziranjem i uz upotrebu jednog od dva izvora energije koji su potpuno kompatibilni.
 Ultrazižen će koristiti bipolarnu struju za siječenje dok će se hemostaza dopunjavati sa bipolarnom hvataljkom ukoliko bude neophodno.
 Laser- U navedenoj studiji ćemo koristiti fiber optički kontinuirani kontakti mod sa talasnom dužinom zraka od 980 nm.
 Operacije radi uvijek isti tim lekara.

Obradapodataka

Predviđa se obrada podataka upotrebom odgovarajućih statističkih metoda (one-way ANOVA i two-way ANOVA), uz korišćenje kompjuterskog statističkog paketa SPSS (Statistical Package for The Social Science) – IBM SPSS Statistics verzija 23 (2021).

Napomena

Saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta broj 647/2 od 19.05.2021 Univerziteta Crne Gore i Specijalne Bolnice Codra Hospital su usklađeni sa pravilima Helsinške deklaracije. Pacijenti koji ispune kriterijume za uključivanje u istraživanje biće usmeno i pismeno obaviješteni o ciljevima i svrsi studije, njenom trajanju, rizicima, svojim pravima da mogu u bilo kojoj fazi istraživanja odustati od učešća, kao i o tome da će se podaci čuvati i prikupljati na način da niko neće moći da ih dovede u vezu sa ispitanikom, te će anonimnost biti zagarantovana. Nakon dobrovoljnog pristanka ispitanici će potpisati pristanak informisanog ispitanika.

B4. Naučni doprinos

Rezultati predloženog 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.
 U zavisnosti od dobijenih rezultata omogućiće se bolja anticipacija operativnog ishoda, kao i potencijalno neželjenih efekata, a sve u cilju izbora što adekvatnije metode liječenja.
 Analizom dobijenih vrijednosti markera redoks ravnoteže dobiće se bliži uvid u značaj oksidacionog stresa u patogenezi endometrioze i uticaju operativnog tretmana, kao i pravci za planiranje novih istraživanja (Otvoraju se mogućnosti naknadnih ispitivanja u smjeru dužine trajanja same operacije, količine izgubljene krvi i drugih parametara koji će se ispitivanja kroz određivanja vrijednosti oksidacionog stresa).
 Takođe parametri oksidacionog stresa biće nam pokazatelja da vidimo da li je optimum intraabdominalnog pritiska CO₂ od 12 mm Hg koji mi koristimo ili može i više.
 Daćemo smjernice u pogledu IVF postupka kod endometrioze jer je činjenica da postoje pro et contra stavovi da li prvo operisati endometriozu ili ići odmah na IVF proceduru.
 Sve u svemu treba da dokažemo da operativno rešavanje endometriotičnih cisti ne treba da se svede samo na njeno odstranjenje već da se svijest proširi i na poštedu preostalog ovarijalnog tkiva.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Istraživanja predložene doktorske disertacije biće sprovedena u Bolnici Codra Hospital, Podgorica - Crna Gora, i obuhvatiće pacijentkinje sa endometriotičnom cistom koje će biti hospitalizovane i operisane na ginekološkom odeljenju bolnice Codra Hospital. Svi upotrebnii materijali i oprema su kandidatu dostupni i na raspolaganju, te je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, javnog izlaganja kandidata, i nakon diskusije, Komisija je dala pozitivnu ocjenu podobnosti doktorske teme i kandidata. Komisija je mišljenja da je kandidat dr Igor Gogić demonstrirao kompetentnost za prezentovanu temu istraživanja, da ima potencijal za samostalan istraživački rad i da je prijedlog nastavka daljeg istraživanja uspješno odbranio.

Stoga Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.

Prijedlog izmjene naslova

Nije bilo prijedloga izmjene naslova

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

Nije bilo prijedloga promjene mentora i/ili imenovanje novog mentora.

Planirana odbrana doktorske disertacije

Prvi kvartal 2023.godine. Studijska 2022/23.godina, zimski semestar.

Izdvojeno mišljenje

Nije bilo izdvojenih mišljenja članova Komisije.

Ime i prezime

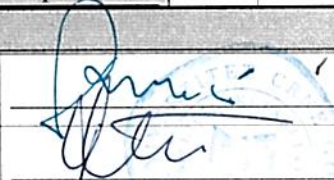
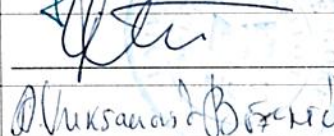
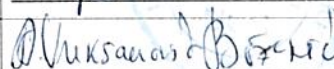
Napomena

(popuniti po potrebi)

ZAKLJUČAK

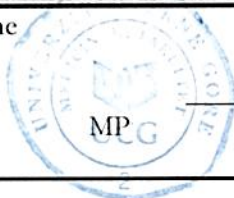
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	<u>DA</u>	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	<u>DA</u>	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze	<u>DA</u>	NE

Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata

prof.dr Miodrag Radunović – Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore – Dekan	
prof.dr Saša Raičević – Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore – Klinički Centar Crne Gore	
prof.dr Aleksandra Vuksanović-Božarić – Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore – Prodekan za nastavu	

U Podgorici, 21.01.2022. godine

DEKAN



PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Miodrag Radunović	Koliki će pritisak CO2 biti korišten za postizanje pneumoperitoneuma prilikom operacija?
prof.dr Saša Raičević	
prof.dr Aleksandra Vuksanović Božarić	Kakve rezultate očekujete po pitanju parametara oksidativnog stresa?
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

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
Telefon	067210565
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 I 2011.god. 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 porodništva 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.
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 uvek enigmatska bolest koja smanjuje fertilitnost 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 uklanja endometrioze bez recidiva u 50% slučajeva, a hiruški 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 endometrioze i infertilitetu, mada većina studija ukazuje da sama operacija endometrioma značajno utiče na funkciju preostalog jajnika i fertilitnost. 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

Endometriozom 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 uznepruđuje i dovede do oštećenja plemenitog tkiva jajnika, jajovoda ili materice. Ciljna grupa istraživanja su uglavnom mlade žene koje imaju problema sa infertilitetom zbog endometrioze. U ginekologiji još uvijek nema jasnog konsenzusa kako liječiti endometriozu.

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

Mogući razlozi subfertiliteta kod pacijenatkinja 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 endometrioze. Dvije meta-analize objavljene u poslednjih dvije godine izdvojile su: 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 subfertilnosti (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), 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-Mullerian 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 testisa indukuje regresiju Millerovih kanala, koji su karakteristika ženskog reproduktivnog trakta

(18). Ipak na rođenju se ova polno-dimorfna ekspresija gubi te se AMHprodukuje 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 atretnim folikulima kao ni u teka ćelijama jajnika.

Za analizu ovarijalne rezerve žene, osim AMH određuju se u ranoj folikularnoj fazi Folikulo-stimulišući hormon (FSH) i estradiol (E2). Sa opadanjem broja folikula, serumske vrijednosti estradiola opadaju dok koncentracije FSH rastu (21). Takođe, promjene u koncentracijama FSH i E2 dešavaju se relativno kratko u toku reproduktivnog života žene (22). Alternativno, mogu se koristiti biofizički testovi, koji obuhvataju transvaginalnu ultrazvučnu procjenu 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 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 izvjesnog 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 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 koja je izvor oksidativnog stresa (30). 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 endometriozе 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.

Hipoteza:

- Laparaskopska cistektomija tehnikom ljušćenja kapsule dovodi do klinički značajnog smanjenja folikularne rezerve jajnika koje varira u zavisnosti od vrste radne energije upotrebljene u operaciji.

Materijali, metode i plan istraživanja

Saglasnost Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta broj 647/2 od 19.05.2021 Univerziteta Crne Gore i Specijalne Bolnice Codra Hospital su usklađeni sa pravilima Helsinške deklaracije.

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 u saradnji sa Institutom za Fiziologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu. Ispitivanje će trajati do uključenja predviđenog broja pacijenata koji iznosi najmanje 60 raspoređenih u dvije grupe. Prva grupa pacijentkinja će biti tretirana upotrebom bipolarnе struje, a druga upotrebom energijelasera. Obadvije metode predstavljaju standardne terapijske procedure. Selekcija ispitanika bi se sproveda u skladu sa kriterijumima za uključivanje i isključivanje.

Evaluacija vrijednosti FSH, estradiola I antiMilerovog hormona će se izvoditi ECLIA metodom u laboratoriji Bolnice Codra na aparatu ELEXIS ROCHE COBAS c 411 koji je zvanično sertifikovan za navedene laboratorijska ispitivanja.

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 na Institutu za fiziologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu.

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.
- srednje teška ili teška hipertenzija (TA $> 140/90$ mmHg),
- trombocitopenija (trombociti < 80000),
- tumori hipofize ili nadbubrežne žlijezde,
- pacijentkinje poslije liječenja radio ili hemioterapijom,
- pacijentkinje koje su u toku aktuelnog ispitivanja bile pozitivne na Covid 19.

Instrumenti mjerenja

Prije operacije i u 6. mjesecu posle cistektomije od 3. do 5. dana ciklusa uzima se uzorak krvi za određivanje endokrinoloških parametara folikularne rezerve (FSH, estradiol i AMH-a).

Neposredno prije izvođenja cistektomije, kao i u periodu do 24h od operative procedure uzimaće se uzorci krvi za određivanje vrijednosti **biomarkera oksidacionog stresa** (indeks lipidne peroksidacije meren 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.

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 puferском 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 promeša, 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. Potom će se svi uzorci plazme i lizata eritrocita zamrznuti do postupka mjerenja koji će biti sproveden na Institutu za Fiziologiju Medicinskog fakulteta u Kragujevcu od strane agencije sertifikovane.

Laparoskopska cistektomija radi se tehnikom ljuštenja kapsule sa hemostaziranjem i uz upotrebu jednog od dva izvora energije koji su potpuno kompatibilni.

Ultrazižen će koristiti bipolarnu struju za siječenje dok će se hemostaza dopunjavati sa bipolarnom hvataljkom ukoliko bude neophodno.

Laser-U navedenoj studiji ćemo koristiti fiber optički kontinuirani kontakti mod sa talasnom dužinom zraka od 980 nm.

Operacije radi uvijek isti tim lekara.

Obrada podataka

Predviđa se obrada podataka upotrebom statističkih metoda (one way ANOVA i two way ANOVA) uz korištenje statističkog paketa SPSS

(Statistical Package for the Social Science)- IBM SPSS Statistics verzija (2021).

Očekivani naučni doprinos

Rezultati predloženog 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.

U zavisnosti od dobijenih rezultata omogućice se bolja anticipacija operativnog ishoda, kao i potencijalno neželjenih efekata, a sve u cilju izbora što adekvatnije metode lečenja.

Analizom dobijenih vrednosti markera redoks ravnoteže dobiće se bliži uvid u značaj oksidacionog stresa u patogenezi endometrioze i uticaju operativnog tretmana, kao i pravci za planiranje novih istraživanja (Otvoraju se mogućnosti naknadnih ispitivanja u smjeru dužine

trajanja same operacije, količine izgubljene krvi i drugih parametara koji će se ispitivanja kroz određivanja vrijednosti oksidacionog stresa).
Takođe parametri oksidacionog stresa biće nam pokazatelja da vidmo da li je optimum intraabdominalnog pritiska CO2 od 12 mm Hg koji mi koristimo ili može i više.
Daćemo smjernice u pogledu IVF postupka kod endometrioze jer je činjenica da postoje pro et contra stavovi da li prvo operisati endometrioze ili ići odmah na IVF proceduru.
Sve u svemu treba da dokažemo da operativno rešavanje endometriotičnih cisti ne treba da se svede samo na njeno odstranjenje već da se svijest proširi i na poštedu preostalog ovarijalnog tkiva.

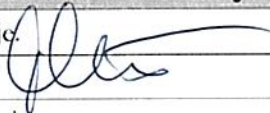
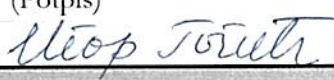
Spisak objavljenih radova kandidata

(dati spisak objavljenih radova kandidata)

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 Reproduct 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. Managment of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. Hum Reproduct 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 Reproduct 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, Viganò 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, Guerrir 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 of 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. Raicevic S, Cubrilo D, Arsenijevic S, Vukcevic G, Zivkovic V, Vuletic M, Barudzic N, Andjelkovic N, Antonovic O, Jakovljevic 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.		
30. Systematic review of oxydative stress associated with pneumoperitoneum. T.Sammour,A Mittal, BPT Loveday, A Kahoker,ARJ Philips,JA Windsor,AG Hill, British Journal of Surgery,Volume 96, Issue 8, August 2009		
SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof. dr Saša Raičević	
Drugi mentor	(Ime i prezime)	(Potpis)
Doktorand	Igor Gogić	
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
U Podgorici, (21.01.2022. godine)		
		Ime i prezime doktoranda Dr med Igor Gogić 