

NAUČNOM VEŠTAČENJE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Naučnog veštačenja Medicinskog fakulteta u Beogradu od 16.6.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom "Značaj primene postoperativne hormonalne terapije u pojavi recidiva kod bolesnica operisanih od endometrioze jajnika" kandidata Dr Dejana Dimitrijevića, određena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Milan Čukić – Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
2. Prof.dr Željko Miković - Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
3. Prof. dr Slaviša Stanišić – Medicinski fakultet Kosovska Mitrovica.

Mentor za izradu doktorske disertacije je Prof. dr Mladenko Vasiljević - Ginekološko akušerska klinika „Narodni Front“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi komisije Naučnog veštačenja u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose sledeći

REFERAT

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Značaj primene postoperativne hormonalne terapije u pojavi recidiva kod bolesnica operisanih od endometrioze jajnika“ sadrži 7 poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Metod i materijal, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija je napisana na 88 strana, a dokumentovana je sa 31 tabelom i 31 grafikonom. Uposlednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 85 navoda iz inostrane i domaće literature.

UVOD se sastoji iz pet delova. U prvom delu uvoda kandidat opisuje ukratko nastanak endometrioze i teorije o mehanizmu nastanka endometrioze, među kojima poseban značaj pridaje Sampsonovoj teoriji retrogradnog toka menstrualne krvi, Imunološkoj teoriji, Meyerovoj teoriji metaplazije celomskog epitela i Halbanovoj teoriji širenja endometrijalnih čvorova krvotokom i limfotokom. U drugom i trećem delu prikazane su dijagnostičke metode koje se koriste u postavljanju dijagnoze endometrioze. U četvrtom delu prikazani su stadijumi endometrioze. U petom delu prikazani su medikamentozni i hirurški načini lečenja endometrioze, kao i moguće komplikacije hirurškog lečenja endometrioze.

CILJEVI RADA su jasno definisani i obuhvataju pre svega utvrđivanje efekta postoperativne supresivne terapije analogima gonadotropin rilizing hormona (GnRHa) na smanjenje procenta recidiva endometrioma jajnika kod pacijentkinja operisanih zbog endometrioze jajnika. Ciljevi rada su utvrditi procenat pojave recidiva endometrioma jajnika kod operisanih pacijentkinja zbog endometrioze jajnika kod kojih je urađena laparoscopska cistotomija ili laparoscopska cistektomija, a koje su posle operacije primale supresivnu terapiju tj. GnRHa. Utvrditi procenat pojave recidiva endometrioma jajnika kod operisanih pacijentkinja zbog endometrioze jajnika kod kojih je urađena laparoscopska cistotomija ili laparoscopska cistektomija, a koje posle operacije nisu primale supresivnu terapiju tj. GnRHa. Utvrditi procenat pojave recidiva endometrioma jajnika kod operisanih pacijentkinja sa težim stadijumima endometrioze u odnosu na stadijum bolesti (III i IV) kao i u odnosu na vrstu urađene operacije (cistotomija ili cistektomija) a koje su posle operacije primale supresivnu terapiju GNRHa, kao i kod onih koje posle operacije nisu primale supresivnu terapiju tj. GnRHa.

MATERIJAL I METODE. U ovom poglavlju jasno su opisane sve metode koje su korišene u izradi ove disertacije. Ispitivanje je predstavljalo prospektivnu studiju koja je bila izvedena na Ginekološko-akušerskoj klinici “Narodni Front” u Beogradu, u dvogodišnjem periodu. Pacijentkinje ispitivane i kontrolne grupe su odabrane metodom slučajnog izbora. Ispitivanjem je obuhvaćeno 200 pacijentkinja operisanih laparoscopskim putem zbog endometrioze jajnika tj. zbog endometriotičnih cista na jajnicima. Pacijentkinje su bile životne dobi od 20. – 50. godine. Indikacije za operaciju su postavljene na osnovu anamnestičkih podataka uzetih od pacijentkinja na osnovu prisutnih simptoma bolesti, ultrazvučnog pregleda male karlice i serumskih koncentracija tumor markera CA 125. Operisane pacijentkinje su podeljene u dve grupe, ispitivanu i kontrolnu grupu. Ispitivanu grupu sačinjavaju 100 pacijentkinja operisanih laparoscopskim putem zbog endometriotičnih cista jajnika, a kod kojih je posle operacije primenjena supresivna terapija analogima GnRH. Od analoga GnRH primenjivan je Triptorelin u obliku acetata tj. Dipherelin 3,75 mg intra-muskularno, jednom mesečno ili Goserelin u obliku acetata tj. Zoladex 3,6 mg subkutano u prednji trbušni zid, jednom mesečno. Analozima GnRH se daju u toku 4 do 6 meseci u zavisnosti od stepena težine endometrioze. U zavisnosti od vrste operativnog zahvata, sve pacijentkinje ispitivane grupe su podeljene u dve podgrupe. Prvu podgrupu sačinjavaju pacijentkinje kod kojih je urađena laparoscopska cistektomija, dok drugu podgrupu sačinjavaju pacijentkinje kod kojih je urađena laparoscopska cistotomija i koagulacija baze ciste. Odluku o tome koja je vrsta operacije urađena kod pacijentkinje donosi sam operator u zavisnosti od operativnog nalaza i moguće da li može da uradi cistektomiju ili cistotomiju.

Cistektomija se vrši na taj način što se na antimezenteričnoj strani jajnika na inću incizija zida ciste laparoscopskim makazama, nakon čega se uvodi aspirator kojim se aspirira sadržaj ciste. Kada se isprazni polovina sadržaja atraumatskim grasperom se prihvate ivice kapsule ciste. Cista se zatim kompletno aspirira i više puta se irigira 0,9% rastvor Natrijum hlorida (NaCl).

Kapsula ciste se delom oštro, delom tupo odvoji od tkiva jajnika, uz maksimalnu poštedu tkiva jajnika, odstrani i pošalje na histopatološki pregled (HPP). Ukoliko je potrebno bipolarom se na ini hemostaza. Ukoliko je cista ve a od 3 cm na jajnik se stave šavovi kako bi se izbegla pojava hematoma i spre ıla eventualna invaginacija creva. Za šivanje jajnika se koristi monofilamentni resorptivni konac sa primenom intra ili ekstrakorporalnih šavova, koji mogu biti pojedina ni ili produžni.

Cistotomija se vrši tako što se kapsula ciste otvori na antimezenterijnoj strani jajnika a zatim se aspiratorom isprazni sadržaj ciste. Nakon toga se unutrašnjost ciste ispere u više navrata 0,9% NaCl i uvede optički instrument kojim se na ini inspekcija zida ciste. Ukoliko se na kapsuli zapaze tamnobraon hemosiderinska žarišta laparoskopiskim makazama se isecaju za biopsiju i šalju na HPP. Bipolarom se nakon toga mesto na kapsuli na kome se nalazilo žarište ili sama kapsula kauterizuje.

Stepen težine endometrioze je procenjen po klasifikaciji Američkog udruženja za fertilitet i sterilitet (AFS klasifikacija). U odnosu na stepen težine uznapredovalosti endometrioze, sve pacijentkinje iz ispitivane grupe, tj. one kod kojih je ura ena cistektomija kao i one kod kojih je ura ena cistotomija su podeljene u tri podgrupe i to: pacijentkinje sa II stepenom endometrioze, pacijentkinje sa III stepenom endometrioze i pacijentkinje sa IV stepenom endometrioze.

Kontrolnu grupu sa injavaju 100 pacijentkinja sa endometrioza jajnika tj. sa endometriozom i cistama jajnika, koje su operisane laparoskopiskim putem, a koje nakon operacije nisu bile na supresivnoj terapiji analogima GnRH. Sve pacijentkinje kontrolne grupe su prema vrsti ura enog operativnog zahvata bile podeljene u dve podgrupe. Prvu podgrupu sa injavaju pacijentkinje kod kojih je ura ena laparoskopiska cistektomija a drugu grupu sa injavaju pacijentkinje kod kojih je ura ena laparoskopiska cistotomija. U odnosu na stepen težine bolesti sve pacijentkinje kontrolne grupe su podeljene u tri podgrupe i to: pacijentkinje sa II stepenom endometrioze, pacijentkinje sa III stepenom endometrioze i pacijentkinje sa IV stepenom endometrioze.

Pojava recidiva endometrioze na jajniku ispitivane i kontrolne grupe su bile pra ena tokom prve godine posle operacije. Kod svih pacijentkinja se u prvih 6 meseci posle operacije radio ultrazvu ni pregled svakih mesec dana, a zatim svaka 3 meseca u narednih 6 meseci posle operacije. Ultrazvu ni pregledi su bili ra eni na aparatu ALOKA SSD 2000 transvaginalnom sondom snage 5 MHz u sagitalnom i koronarnom preseku.

Kod svih pacijentkinja kod kojih se postoperativno ultrazvukom otkrije postojanje recidiva tj. endometrioma na jajniku ve ih od 3cm je bila ponovo ura ena laparoskopija, uklanjanje endometrioma i HPP operativnog materijala, kako bi se potvrdila dijagnoza, da se radi o recidivu endometrioze jajnika.

Kod svih pacijentkinja sa dijagnostikovanom endometriozom jajnika je bila analizirana: životna dob, dužina trajanja menstrualnog ciklusa, postojanja dismenoreje, dispareunije, bola u maloj karlici, infertiliteta, serumske koncentracije CA 125, nalaz kolposkopije, rezultati Papanicolaou brisa, osnovne laboratorijske analize, dužina primene supresivne terapije u pacijentkinja koje su bile na toj terapiji, pojava recidiva endometrioze jajnika i nalaz ponovno urađene laparoskopije u pacijentkinja kod kojih je ultrazvukom otkriven recidiv endometrioze tj. endometriom na jajniku.

Uestalost recidiva je bila analizirana u odnosu na vrstu laparoscopske operacije (cistektomija ili cistotomija), kao i u odnosu na težinu bolesti tj. na stadijum endometrioze (II, III i IV).

Dobijeni podaci su statistički obrađeni primenom deskriptivnih i analitičkih statističkih metoda. Od deskriptivnih metoda statistike su korišćene mere centralne tendencije i mere varijabiliteta, a od analitičkih metoda Hi-kvadrat test, Kruskal-Wallis i t-test. Dobijeni rezultati su bili upoređeni sa rezultatima domaćih i stranih autora.

REZULTATI su prikazani u vidu 62 priloga tj. 31 tabela uz 31 grafikon, uz proratni tekst koji sadržaj u potpunosti odgovara sadržaju priloga.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan način povezo sve rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga kandidat je izneo svoje zaključke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima većine drugih autora koji imaju isti naučni interes.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su u potpunosti u skladu sa dobijenim rezultatima i navđenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 85 bibliografskih jedinica iz stranih i domaćih publikacija koje su citirane vankuverskim stlom.

B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u pet celina. U prvom delu istraživanja su obrađeni simptomi endometrioze i laboratorijske analize koje se koriste u dijagnostici endometrioze, u drugom delu primenjene operativne tehnike i uspeh primenjenih operativnih zahvata u tretmanu endometrioze jajnika, u trećem delu je obrađena simptomatologija endometrioze posle operacije, u četvrtom delu je obrađena primenjena supresivna terapija nakon operacije i u petom uspeh primenjene terapije odnosno pojava recidiva endometrioze u odnosu na primenjenu operativnu tehniku i primenjenu supresivnu terapiju.

Što se tiče životne dobi, zanimanja, zastupljenosti pojedinih simptoma endometrioze, osobina menstrualnog ciklusa i uestalosti infertiliteta nije nađena značajna razlika u odnosu na pojedine stadijume endometrioze kao i u odnosu na primenjenu operativnu tehniku, cistektomiju i cistotomiju. Vrednosti tumor markera Ca 125 pre operacije su se statistički značajno razlikovale između grupa formiranih na osnovu primenjene operativne tehnike, tj. one su bile značajno veće u grupi pacijentkinja kod kojih je urađena cistotomija u odnosu na one sa cistektomijom. Takođe i kod pacijentkinja koje su kasnije primale supresivnu terapiju preoperativne vrednosti Ca 125 su bile više u odnosu na one koje nisu primale ovu terapiju.

Kod pacijentkinja kod kojih je primenjena laparoskopna cistektomija, najzastupljenije su bile pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovana endometriozna u II stadijumu, zatim slede pacijentkinje sa III stadijumom endometrioze, dok ova operativna tehnika nije primenjivana kod pacijentkinja sa IV stadijumom endometrioze.

U grupi pacijentkinja kod kojih je primenjena laparoskopna cistotomija, II stadijum endometrioze je bio dijagnostikovao kod najvećeg broja pacijentkinja, a zatim slede III i IV stadijum. Grupa pacijentkinja, koje su nakon operativnog zahvata dobijale GnRH analoge, imale su najviše II stadijum endometrioze, dok su III i IV stadijum bili ređe zastupljeni. Kod pacijentkinja koje su nakon laparoskopne cistektomije i cistotomije dobijale GnRH analoge najviše je bio zastupljen II stadijum endometrioze. Grupa pacijentkinja kod kojih nakon laparoskopne cistektomije i cistotomije nije primenjena supresivna terapija GnRH analogima II stadijum endometrioze je dijagnostikovao više nego III i IV stadijum.

Grupe pacijentkinja formirane prema tipu primenjene operativne tehnike i zavisno od primene GnRH analoga, pokazuju statistički značajnu razliku u distribuciji zavisno od stadijuma endometrioze. Stadijum endometrioze pokazuje statistički značajnu korelacijsku povezanost sa vrstom primenjene laparoskopne operacije. Ovo ukazuje da je u II stadijumu endometrioze više primenjivana laparoskopna cistektomija a u III i IV stadijumu, laparoskopna cistotomija.

Srednja vrednost dužine trajanja supresivne terapije, u grupi pacijentkinja koje su dobijale supresivnu terapiju (GnRH +), bila je 4.2 ± 0.986 meseci. Stadijum endometrioze pokazuje statistički značajnu korelacijsku povezanost sa dužinom trajanja supresivne terapije.

Ovo ukazuje da je u II stadijumu endometrioze više primenjivana kraća supresivna terapija a u III i IV stadijumu, duže trajanja supresivne terapije. Što se tiče pojave recidiva endometrioze, kod pacijentkinja kod kojih je primenjena laparoskopna cistektomija, nije postojala statistički značajna razlika u procentu pojave recidiva u prvih 3 meseca posle operacije u odnosu na pojavu recidiva 7-12 meseci posle operacije.

U grupi pacijentkinja kod kojih je primenjena laparoskopjska cistotomija, procenat recidiva je bio najmanji u prva 3 meseca posle operacije, a najveći u periodu od 7-12 meseci posle operacije. Razlike su statistički značajne.

Nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji pojave recidiva endometrioze između grupa formiranih prema tipu primenjene operativne tehnike. Primena supresivne terapije, GnRH analogima pokazuje statistički značajnu korelacijsku povezanost sa pojavom recidiva endometrioze. Ovo ukazuje da su se recidivi endometrioze kasnije javljali u grupi pacijentkinja kod kojih je nakon operativnog lečenja primenjena i supresivna terapija GnRH analogima.

Ako se posmatra distribucija pacijentkinja prema pojavi recidiva u težim stadijumima endometrioze, III i IV stadijumu, kod pacijentkinja kojima je dijagnostikovano III stadijum endometrioze najmanji procenat recidiva endometrioze se pojavio između 1-3 meseca od operacije, a najveći i procenat recidiva se pojavio u periodu 7-12 meseci posle operacije.

U grupi pacijentkinja kod kojih je dijagnostikovano IV stadijum endometrioze, najmanji procenat recidiva je dijagnostikovano u prva 3 meseca posle operacije, a najveći i procenat recidiva je dijagnostikovano 3-6 meseci posle operacije. Nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji pojave recidiva endometrioze između grupa pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze.

Kod pacijentkinja kod kojih je primenjena laparoskopjska cistektomija ili laparoskopjska cistotomija najmanji procenat recidiva endometrioze se pojavio u prva 3 meseca posle operacije a najveći i procenat recidiva je dijagnostikovano 7-12 meseci posle operacije. Grupa pacijentkinja, koje su nakon operativnog zahvata dobijale GnRH analoge su imale najmanji procenat recidiva u prva 3 meseca od operacije, a najveći i procenat recidiva je bio 7-12 meseci posle operacije.

Pacijentkinje kod kojih je urađena laparoskopjska cistektomija ili cistotomija a koje nakon operativnog zahvata nisu dobijale GnRH analoge, su imale najveći i procenat recidiva u prvih 6 meseci posle operacije. U grupi pacijentkinja sa III i IV stadijumom endometrioze je imala najmanji procenat recidiva u prva 3 meseca posle operacije.

Nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji pojave recidiva endometrioze između grupa formiranih prema tipu primenjene operativne tehnike (cistektomija ili cistotomija). Između grupa pacijentkinja formiranih na osnovu primene supresivne terapije nađena je statistički značajna razlika pojave recidiva endometrioze. Takođe, nije nađena statistički značajna razlika pojave recidiva u težim stadijumima endometrioze (III i IV stadijum) zavisno od tipa operativnog zahvata i primene supresivne terapije.

Primena supresivne terapije, GnRH analogima, u grupi pacijentkinja sa težim stadijumima endometrioze, pokazuje statistički značajnu korelacijsku povezanost sa pojavom recidiva endometrioze. Ovo ukazuje da su se recidivi endometrioze, u težim stadijumima endometrioze kasnije javljali u grupi pacijentkinja kod kojih je nakon operativnog lečenja primenjena i supresivna terapija GnRH analogima.

C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije i prethodno objavljenih rezultata istraživa i su zaklju ili da primena supresivne terapije GnRH analogima posle operacije endometrioti ne ciste jajnika bez obzira na vrstu operativnog zahvata koji se primenjuje, bilo da se radi laparoscopska cistektomija ili laparoscopska cistotomija, dovodi do smanjenja pojave recidiva kod ovih pacijentkinja. Mnoge studije ukazuju danajve i broj pacijentkinja koje boluju od endometrioze pada u grupu životne dobiod 25-29 godina, što je slu aj i u našem ispitivanju. U našoj studiji najve i procenat pacijentkinja je imao II stadijum endometrioze.

Analiza vrednosti tumor markera Ca 125 u našem ispitivanju je pokazala da su njegove vrednosti bile više u pacijentkinja sa težim stadijumom endometrioze u odnosu na one sa blagim stadijumom endometrioze. Što se ti e operativne tehnike u pacijentkinja sa visokim vrednostima ovog markera eš e je ura ena laparoscopska cistotomija a u onih sa nižim vrednostima eš e je ura ena laparoscopska cistektomija. Druge studije su pokazale da su povišen evrednosti CA 125 u korelaciji sa endometriozom i da su najviše vrednosti u IV stadijumu endometrioze u AFS klasifikaciji.

U našoj studiji recidivi endometrioze su se zna ajno ranije javljali u pacijentkinja kod kojih je ura ena laparoscopska cistotomija ili cistektomija a koje nakon operacije nisu primale supresivnu terapiju u odnosu na one kod kojih je ura ena ista operacija a koje su posle operacije primale supresivnu terapiju.

Jedna studija u Italiji je ispitivala u estalost pojave recidiva endometrioze posle laparoscopske hirurgije. Recidiv endometrioze sa simptomima imalo je 76% operisanih pacijentkinja a asimptomatsku endometriozu imalo je 24% operisanih pacijentkinja, u prvih 5 godina posle operacije. I pored toga što je laparoscopska hirurgija idealna za le enje endometrioze i druge studije navode da se recidivi endometrioze javljaju u 40-45% slu ajeva u periodu od 5 godina od operativnog tretmana. Jedna studija u Koreji je ispitivala uticaj primene analoga GnRH nakon laparoscopske operacije endometrioze ovarijuma i dokazala da primena GnRH analoga posle operacije ima pozitivan uticaj na pojavu recidiva nakon operacije u vremenu od 6 meseci.

U našem ispitivanju nismo našli razliku u u estalosti pojave recidiva endometrioze u odnosu na vrstu primenjene operativne tehnike tj u odnosu na to da li je kod pacijentkinja bila ura ena laparoscopska cistektomija ili laparoscopska cistotomija, ukoliko pacijentkinja posle operacije nisu primale supresivnu terapiju. Pacijentkinje kod kojih je ura ena laparoscopska cistektomija i koje posle operacije nisu primale supresivnu terapiju imale su nakon godinu dana od operacije 34% recidiva endometrioze, a one koje su posle operacije primale supresivnu terapiju imale su 22% recidiva. Pacijentkinje kod kojih je ura ena laparoscopska cistotomija i koje nisu posle operacije primale supresivnu terapiju imale su godinu dana posle operacije 28% recidiva endometrioze, dok pacijentkinje koje su posle operacije primale supresivnu terapiju imale su

pojavu recidiva u 16% slučajeva. Mnoge studije objavljuju rezultate da je pojava recidiva endometrioze jajnika značajno manja u pacijentkinja sa cistektomijom u odnosu na one sa cistotomijom, dok druge studije dokazuju da nema razlike u pojavi recidiva endometrioze u zavisnosti od vrste operacije. Jedna studija je objavila podatke o 231 pacijentkinji koje su bile podvrgnute laparoskopskoj cistektomiji i laparoskopskoj cistotomiji. Stopa recidiva nakon 18 meseci je bila 6,1% u grupi pacijentkinja sa cistektomijom, u odnosu na 21,9% nakon cistotomije. Nakon 48 meseci od operacije stopa recidiva je bila 23,6% nakon cistektomije i 57,8% nakon cistotomije. Druge studije navode da je stopa recidiva nakon 36 meseci od laparoskopske operacije slična bez obzira da li je primenjena ili nije primenjena supresivna terapija posle operacije. Naša studija pokazuje da primena supresivne terapije GnRH analogima, u grupi pacijentkinja sa težim stadijumima endometrioze, pokazuje statistički značajnu korelacijsku povezanost sa pojavom recidiva endometrioze. Ovo ukazuje da su se recidivi endometrioze, u težim stadijumima endometrioze (III i IV) kasnije javljali u grupi pacijentkinja kod kojih je nakon operativnog lečenja primenjena i supresivna terapija GnRH analogima.

Studija koja je pratila pacijentkinje sa simptomima endometrioze III i IV stepena, a koje su postoperativno bile 3 meseca na terapiji GnRH analogima, ne podržava rutinsku postoperativnu terapiju GnRH analogima kod žena obolelih od endometrioze III i IV stadijuma.

Studija u Italiji je pratila pojavu recidiva endometrioze postoperativno kod pacijentkinja koje su operisane laparoskopskim putem. Jedna grupa pacijentkinja je posle operacije bila na supresivnoj terapiji GnRH analogima a druga grupa je primala placebo terapiju. Komparacijom su došli do zaključka da nema značajnog efekta supresivne terapije i da pojava recidiva zavisi od vrste primenjene operativne tehnike, tj. da je procenat recidiva značajno manji u pacijentkinja kod kojih je urađena kompletna ekscizija endometriotične ciste u odnosu na one kod kojih je urađena samo fenestracija ciste i drenaža sadržaja. Slično ovoj studiji u SAD su uradili studiju na maloj grupi pacijentkinja sa endometriozom, kod kojih su uradili kompletnu laparoskopsku eksciziju endometriotičnih žarišta, a zatim pratili pacijentkinje narednih 66 meseci. Oni su došli do zaključka da pojava recidiva ne zavisi od primenjene postoperativne supresivne terapije. Druga studija je ukazala na pozitivan efekat supresivne terapije posle operacije. Jedna grupa autora je ispitala uticaj primene GnRH agonista u tretmanu genitalne endometrioze i došla do zaključka da terapijski efekat nakon primene supresivne terapije postoji i da ima pozitivan uticaj na infertilitet kod ovih pacijentkinja. Ranije studije su dokazale da je laparoskopska operacija endometrioze pravi pristup lečenja endometrioze i da ne utiče na smanjenje rezerve jajnika. Rezultati studije objavljeni u Francuskoj ukazuju da laparoskopski hirurški tretman endometrioze I i II stadijuma ne umanjuje umnogome funkciju jajnika, dok kod III i IV stadijuma endometrioze, a naročito nakon reoperacije značajno umanjuje folikularnu rezervu jajnika.

D. Objavljeni rezultati koji ine deo teze

Objavljeni radovi:

1. Dimitrijevi D, Vasiljevi M, Ani i R, Brankovi S, Risti A, Devi A. Frequency of recurrence of endometriosis of the ovary in operated patients depending on the applied laparoscopic technique and postoperative suppressive therapy. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2014; CEOG/REF. In press.
2. Ani i R, uki M, Raki S, Vasiljevi M, Dimitrijevi D, Mili evi S. Evaluation of utero-ovarian hemodynamics in relation to fertility and stage of endometriosis. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2012; 39: 526-8.
3. Dimitrijevi D, Vasiljevi M, Ani i R, Brankovi S. Comparison of hysterosonography and hysteroscopy for diagnosis perimenopausal bleeding. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 2013; 40: 246-9.

E. ZAKLJU AK (Obrazloženje nau nog doprinosa disertacije)

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju zna ajan nau ni doprinos i pružaju mogućnost procene i donošenja zaključaka da li kod operisanih pacijentkinja zbog endometrioze jajnika postoperativna primena analoga GnRH smanjuje procenat pojave recidiva bolesti, kao i da li pojava recidiva bolesti zavisi od vrste primenjene operativne tehnike i od stepena težine bolesti tj. endometrioze. Rezultati disertacije pokazuju da primenjena operativna tehnika ne utiče zna ajno na pojavu recidiva endometrioze posle operacije, kao i da su se recidivi endometrioze kasnije javljali u grupi pacijentkinja kod kojih je nakon operativnog le enja primenjena i supresivna terapija analogima GnRH.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom “Značaj primene postoperativne hormonalne terapije u pojavi recidiva kod bolesnica operisanih od endometrioze jajnika”, kandidata dr Dejana Dimitrijevića, po svom sadržaju i formi, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, kao i precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima ispunjava sve kriterijume naučnog rada pa Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom vešću Medicinskog fakulteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom “Značaj primene postoperativne hormonalne terapije u pojavi recidiva kod bolesnica operisanih od endometrioze jajnika”, kandidata dr Dejana Dimitrijevića i odobri javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Mladenko Vasiljević

Članovi Komisije:

1. Prof. dr Milan Ćukić

2. Prof. dr Željko Miković

3. Prof. dr Slaviša Stanišić

Beograd, 26.8.2014.