

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-JB imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Tretman endometrioze kao uzročnika infertiliteta i procena njegovog uticaja na uspeh postupaka asistirane reprodukcije”**

kandidata Kl. Ass. mr sci. dr Jovana Bile. Mentor je Prof. dr Snežana Vidaković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetlana Spremović Rađenović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Ana Jovanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Rajka Argirović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu u penziji

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije i analize dostavljene doktorske disertacije, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, članovi komisije Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu jednoglasno podnose sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija Kl. Ass. mr sci. dr Jovana Bile napisana je na ukupno 183 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci, predlozi postupaka i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 49 tabela, 66 grafikona, 4 dijagrama i dve sheme. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

**Uvod** doktorske disertacije odnosi se na prikaz endometrioze kao hroničnog oboljenja i njegov klinički značaj u problemu infertiliteta. Data je definicija endometrioze sa interesantnim

istorijskim pregledom i korisnim epidemiološkim podacima. Sva složenost patofizioloških mehanizama u nastajanju endometrioze i njenom uticaju na reprodukciju je objašnjena dosta detaljno i sa shematskim prikazom. Poseban značaj predstavlja prikaz i analiza preporuka za dijagnostiku i lečenje endometrioze koja su data od strane dva velika udruženja za reprodukciju, European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) i American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Jasno su predstavljeni aktuelni načini klasifikacije endometrioze, njihove prednosti i mane uz sistematični tabelarni prikaz. S obzirom da je endometrioza u velikom broju slučajeva udružena sa infertilitetom, za procenu fertilne sposobnosti posle operativnog lečenja endometrioze opisan je Endometriosis fertility index ili EFI skor sa odgovarajućom shemom. Metode lečenja endometrioze su navedene u skladu sa preporukama, sa posebnim osvrtom na načine lečenja pre uvođenja u postupke asistiranh reproduktivnih tehnologija (ART). Ovde je posebno istaknut značaj mogućih terapijskih dilema u tretmanu ovih pacijentkinja, što je bio i predmet istraživanja.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Predstavljena je radna hipoteza da će prethodno tretirani slučajevi endometrioze (hirurški ili kombinovano – medikamentozno i hirurški) dovesti do poboljšanja ishoda primenjenih postupaka asistirane reprodukcije u odnosu na prethodno netretirane slučajeve. Iz nje su proistekli ciljevi istraživanja kojih ima šest i koji su taksativno nabrojani. Odnose se na ispitivanje vidova prethodne terapije endometrioze pre započinjanja nekih od postupaka asistiranh reproduktivnih tehnologija (ART), njihovog ukupnog efekta na ishod postupaka ART-a, uticaj pojedinačnih vidova terapije na ishode postupaka ART-a, procenu uspešnost primenjenih protokola stimulacije u postupcima asistirane reprodukcije, kao i procenu ishoda postupaka ART-a posle lečenja endometrioze.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisano mesto, vreme i način na koji je istraživanje sprovedeno, kao i dizajn istraživanja. Jasno su definisani način određivanja veličine uzorka, kao i faktori za uključivanje i isključivanje iz studije. Logično je obrazložen način i kriterijumi na osnovu kojih su pacijentkinje svrstane u grupe koje su upoređivane, i to na osnovu ili prethodno primenjene terapije endometrioze ili primenjenih postupaka ART-a bez prethodne terapije. Objasnjeno je način formiranja podgrupa u okviru grupe pacijentkinja sa prethodnom terapijom endometrioze, i to na one koje su tretirane samo hirurškim metodama ili su imale kombinovanu hiruršku i medikamentoznu terapiju. Prikazani su načini klasifikacije

endometrioze, a detaljno su objašnjeni hirurški postupci, kao i načini korišćena lekova u slučajevima kombinovanog tretmana. Vrlo jasno su predstavljene načini laboratorijske obrade prikupljenih uzoraka krvi, kao i primenjeni postupci in vitro fertilizacije (IVF) odnosno intrauterusne inseminacije (IUI) uz predstavljanje kriterijuma koji su korišćeni za procenu ishoda ovih postupaka. U okviru dela koji se odnosi na primenjenu statističku analizu opisani su statistički testovi koji su korišćeni za analizu podataka.

**Rezultati** su detaljno, pregledno i sistematično prikazani i adekvatno ilustrovani odgovarajućim brojem tabela i grafikona. Prvo su prikazani rezultati o ispitivanoj populaciji, odnosno ukupan uzorak. Potom je napravljena analiza postupaka IVF/ICSI i to u odnosu na grupe prema primenjenoj terapiji, a potom i prema ishodu. Urađene su korelacije, a za procenu ishoda postupaka IVF/ICSI korišćene su univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza. Izračunate se stope fertilizacije, implantacije, trudnoća i živorođenih kao kriterijuma za procenu uspešnosti primenjenih postupaka. Isto je učinjeno i prilikom analize podgrupa u grupi prethodno tretiranih pacijentkinja. Takođe, ispitivane su karakteristike ciklusa prema vrsti primenjenog protokola stimulacije, i analizirane su vrste operativnih pristupa. Na kraju su prikazane karakteristike sprovedenih ciklusa IUI i upoređene sa ciklusima IVF/ICSI.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz detaljan prikaz podataka dobijenih drugim istraživanjima u ovoj oblasti. Ciljevi disertacije su obrađeni kroz četiri poglavlja u diskusiji, i to kroz: istraživanje koje se odnosi na primenu IVF/ICSI postupka, istraživanje koje se odnosi na ishod IVF/ICSI postupka, istraživanje koje se odnosi na procenu ishoda IVF/ICSI postupka i istraživanje koje se odnosi na postupke IUI. Dobijeni rezultati su detaljno i kritički analizirani i upoređeni sa prethodno publikovanim saznanjima i objavljenim radovima iz ove oblasti.

**Zaključci** adekvatno prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada i iz kojih se vidi da su ostvareni postavljeni ciljevi istraživanja. Iz navedenih zaključaka, na kraju su predstavljene predlozi postupaka, kao zasebno poglavlje, čija primena bi mogla imati klinički značaj.

**Literatura** sadrži ukupno 112 referenci, pretežno iz međunarodnih, ali i iz domaćih časopisa sa ovom tematikom. Adekvatno su zastupljene najnovije reference u ovoj oblasti.

## B) Kratak opis postignutih rezultata

Prospektivna kohortna studija sprovedena je na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u periodu od 5 godina i obuhvatila je ukupno 95 pacijentkinja kod kojih je sprovedeno 108 ciklusa IVF/ICSI ili IUI. Bilo je 73 pacijentkinje sa primarnim infertilitetom uzrokovanim endometriozom, koje su uključene u 77 IVF/ICSI ciklusa. One su klasifikovane u dve grupe, u zavisnosti od primenjenih procedura lečenja. U prvoj grupi prethodno je primenjena neka vrsta lečenja pre uvođenja u IVF/ICSI postupak. Nakon toga prva grupa je podeljena na dve podgrupe: u prvoj je primenjeno kombinovano hirurško i medikamentozno lečenje, a u drugoj podgrupi primenjeno je samo hirurško lečenje. U drugoj grupi pacijentkinje su odmah upućene u IVF/ICSI postupak. Kod ukupno 22 žene sproveden je 31 ciklus IUI.

U prvoj (Terapijskoj) grupi bilo je 46 (63%) ispitanica, dok je u drugoj (ART) grupi bilo 27 (37%) ispitanica. Dve podgrupe su formirane u Terapijskoj grupi. U prvoj podgrupi 25 (34,2%) pacijentkinja su imale kombinovani tretman, a u drugoj podgrupi njih 21 (28,8%) je samo hirurški lečeno. Trudnoća je bila značajno češća u Terapijskoj grupi, u odnosu na grupu ART (49% prema 25%), ( $p < 0,039$ ). Stopa fertilizacije i stopa implantacije nisu pokazale značajne razlike između bilo koje od podgrupa, u odnosu na ART grupu. Stopa trudnoće po ET bila je najviša u podgrupi pacijentkinja sa kombinovanom terapijom, dok je u grupi ART bila najniža (47,83% u odnosu na 21,74%, OR = 2,20; 95% CI .95 0.659-7.34), ( $p < 0.046$ ). Stopa živorođenih je značajno veća u obe podgrupe prethodno tretiranih pacijenata, u poređenju sa ART grupama ( $p < 0,002$ ,  $p < 0,018$ ). Kada je ostvarena trudnoća, bilo je značajno više pacijentkinja mlađih od 35 godina, sa trajanjem infertiliteta do 3 godine i sa prethodno tretiranom endometriozom (77,4%) ( $p < 0,039$ ). U slučajevima uspešnog ishoda češći je  $EFI > 7$ , niži bazalni FSH i FSH/LH odnos, dok su značajno viši bazalni E2, bazalni P4 i AMH. Značajno niže doze gonadotropina bile su potrebne u slučajevima uspešnog ishoda, a češće je primenjivan dugi protokol sa agonistima. Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da su prethodna terapija endometrioze,  $P4 \geq 0,7$  ng/ml,  $AMH \geq 0,9$  ng/ml, klasa embriona i upotreba dugog protokola sa agonistima bili prediktori uspešnog ishoda IVF/ICSI postupka. U IUI ciklusima samo kod 3 (13,6%) pacijentkinje je ostvarena trudnoća iz 31 pokušaja, a samo jedna je bila klinička trudnoća. U grupi pacijentkinja sa IUI negativan ishod bio je najčešći (90,3%), u odnosu na sve ostale grupe, odnosno podgrupe.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati ove doktorske disertacije su u diskusiji detaljno i kritički upoređeni sa podacima iz savremene literature. Prikazani nalazi su u saglasnosti sa ranije publikovanim studijama koje su takođe pokazale značaj tretmana endometrioze koji prethodi postupcima ART-a. Budući da u našoj sredini nisu do sada rađena slična prospektivna ispitivanja načina tretmana infertiliteta koji je uzrokovan endometriozom, dobijene su validne, sa dostupnom literaturom upoređene i na činjenicama zasnovane informacije koje bi mogle biti osnov savremenog kliničkog pristupa ovom problemu.

Evidentno je da je kandidat u potpunosti analizirao dostupnu literaturu i prema tome adekvatno dizajnirao studiju, a potom svoje rezultate uporedio sa njima. Značajno više je analizirano međunarodnih studija koje su objavljene u najjemenitnijim svetskim časopisima iz ove oblasti, što ukazuje i na nedostatak relevantnih istraživanja u našoj sredini. Osim toga, istraživanje je sprovedeno u skladu sa najnovijim preporukama velikih udruženja za reprodukciju, ESHRE-a i ASRM-a, a dobijeni rezultati su u skladu sa njima, što daje dodatni kvalitet ovom istraživanju. Iz cele diskusije skladno se nadovezuju zaključci, koji su potom jasno navedeni u posebnom poglavlju.

### **D) Objavljeni rezultati koji čine deo doktorske disertacije**

Iz ove doktorske disertacije proizašao je i jedan publikovan rad u međunarodnom časopisu:

Bila J, Vidakovic S, Spremovic Radjenovic S, Dokic M, Surlan L, Sparic R. Predictors of IVF/ICSI success following treatment of endometriosis as the cause of primary infertility. *Ginekologia Polska* 2018; 89(5): 235–243.

### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije)**

Rezultati doktorske disertacije dr Jovana Bile u potpunosti odgovaraju predloženim ciljevima rada, koji su u skladu sa savremenim trendovima istraživanja vezanim za problem infertiliteta koji je uzrokovan endometriozom. I pored prisutnih preporuka kredibilnih udruženja za humanu reprodukciju, ne postoje jasno definisani opšti terapijski postupci kod pacijentkinja sa ovom vrstom patologije. Većina istraživanja na ovu temu su retrospektivne prirode i nema

dovoljno podataka iz dobro dizajniranih prospektivnih istraživanja, tako da bi postavljeni koncept prospektivne studije bio u skladu sa savremenim trendovima istraživanja u ovoj oblasti. Definisano metodologijom prikazano je da li je prethodna terapija endometrioze neophodna pre uvođenja u postupke ART-a, kao i u kojoj meri svaki od načina lečenja pojedinačno doprinosi ishodu tih postupaka, odnosno da li je postupcima ART-a neophodno odmah pristupiti. Iz ovog istraživanja proizašli su vrlo koncizni zaključci iz kojih dr Bile izvodi i konkretne predloge postupaka koji bi se mogle primeniti u ovoj oblasti, te u perspektivi i definisati protokoli obrade i tretmana pacijentkinja sa infertilitetom koji je posledica endometrioze za svakodnevnu kliničku praksu.

#### **F) Predlog Komisije za ocenu završene doktorske disertacije**

Doktorska disertacija kandidata dr Jovana Bile pod nazivom „**Tretman endometrioze kao uzročnika infertiliteta i procena njegovog uticaja na uspeh postupaka asistiranе reprodukcije**” zasnovana je na originalnoj, relevantnoj i aktuelnoj ideji, uz primenu dobro odabrane i savremene metodologije. Prikazani rezultati su originalni i adekvatno analizirani, diskusija dobijenih podataka je jasna i obrazložena u kontekstu savremene literature, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Doktorska disertacija kandidata dr Jovana Bile daje originalni naučni doprinos razumevanju načina tretmana pacijentkinja sa infertilitetom koji je posledica endometrioze i doprinosi budućim istraživanjima u ovoj oblasti.

O naučnom kvalitetu doktorske disertacije govori i jedan publikovan rad u međunarodnom časopisu sa recenzijom.

Po svom sadržaju i formi ova doktorska disertacija ispunjava sve kriterijume dobro napisanog doktorskog rada, te Komisija jednoglasno predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jovana Bile i odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 18.06.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Svetlana Spremović Rađenović

---

Prof. dr Ana Jovanović

---

Prof. dr Rajka Argirović

---

Mentor:

Prof. dr Snežana Vidaković

---