

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03- SM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Značaj sprovođenja bowel menadžmenta u lečenju urinarne inkontinencije i na ponavljanje urinarnih infekcija, kao i njegov uticaj na kvalitet života kod pacijenata sa spina bifidom “

kandidata dr Saše Milivojevića, zaposlenog u Centru za hirurgiju, Univerzitetske dečje klinike - Tiršova u Beogradu.

Mentor je prof dr Zoran Radojčić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Zoran Džamić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Aleksandar Sretenović, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. Dr Predrag Aleksić, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Saše Milivojevića napisana je na ukupno 162 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i

literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 6 tabela, 9 grafikona i 5 upitnika.

Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je prikazana anatomija, embriologija i fiziologija donjeg urotrakta kao i završnog dela digestivnog trakta. Detaljno je opisano šta je to spina bifida, koji tipovi spinalnog dizrafizma postoje, kako se oni klinički manifestuju i na koji način se dijagnostikuju i leče. Na adekvatan način i u potpunosti je opisana disfunkcija donjeg urotrakta kao i završnog dela digestivnog trakta kod pacijenata sa spina bifidom, koja je uključila i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za dijagnostiku i tretman „neurogene mokraćne bešike“ i poremećene funkcije završnog dela debelog creva uslovljene spinalnim dizrafizmom. Takođe, je prikazan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života povezan sa zdravljem uopšte i na kvalitet života povezan sa spina bifidom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja uloge bowel menadžmenta u ublažavanju simptoma urinarne inkontinencije – povećavanjem prosečnog suvog vremenskog intervala, smanjenju broja urinarnih infekcija kao i uticaju na poboljšanje kvaliteta života kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom, detrusor sfinkter disinergijom i pratećom opstipacijom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji koja je sprovedena na odeljenju urologije Univerzitetske dečje klinike u Beogradu, u kojoj su praćeni pacijenti sa spina bifidom.

Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, kao i terapijski protokoli, odnosno način praćenja i intervjuisanja pacijenata i roditelja tokom trajanja istraživanja.

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 227 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Nakon jednogodišnjeg tretmana u grupi u kojoj je sproveden bowel menadžment kod 31 pacijenta (88.57%) je postignuta potpuna kontrola opstipacije, dok je kod 25 pacijenata (71.14%) uspostavljena potpuna fekalna kontinentnost. Sa druge strane u grupi u kojoj nije sproveden bowel menadžment simptomi crevne disfunkcije su i dalje bili jako izraženi pa je tako kod 35 pacijenata (100%) i dalje bila prisutna opstipacija, dok je 29 pacijenata (82.85%) imalo fekalnu inkontinenciju.

Dakle, redovnim sprovođenjem bowel menadžmenta sa uspehom se rešavao problem opstipacije ali i prateće fekalne inkontinencije kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom i detrusor sfinkter disinergijom, koja se ogledala svakodnevnim stolicama, ehosonografskim transverzalnim dijametrom rektuma < 3 cm i odsustvom enkompreze ($p < 0.001$).

Dalje, u grupi u kojoj je sproveden bowel menadžment u kombinaciji sa antiholinergičkom medikamentnom terapijom i CIC-om, prosečni suvi vremenski interval između dva CIC-a je iznosio 150.0 minuta \pm 36.4 SD, dok je u drugoj grupi koja je tretirana isključivo antiholinergičkom medikamentnom terapijom i CIC-om prosečni suvi vremenski interval između dva CIC-a iznosio 101.3 minuta \pm 51.6 SD.

Dakle, pacijenti kod kojih je sproveden bowel menadžment uz postojeći urološki tretman imali su statistički značajno manji stepen urinarne inkontinencije koji se ogledao dužim prosečnim suvim vremenskim intervalom između dva CIC-a ($p < 0.001$).

Pre početka tretmana prosečne vrednosti suvog vremenskog intervala između ispitivanih grupa se nisu statistički razlikovale ($p = 0.730$).

Dalje, u grupi na bowel menadžmentu prosečan broj urinarnih infekcija u trajanju od godinu dana pre započinjanja tretmana je iznosio 3.2 ± 1.2 SD, dok je prosečan broj urinarnih infekcija nakon jednogodišnjeg tretmana iznosio 0.3 ± 0.5 SD. Sa druge strane u grupi koja je tretirana samo antiholinergičkom medikamentnom terapijom i CIC-om prosečan broj urinarnih infekcija u trajanju od godinu dana pre započinjanja tretmana je iznosio 3.1 ± 1.1 SD, dok je prosečan broj urinarnih infekcija nakon jednogodišnjeg tretmana iznosio 1.1 ± 1.0 SD.

Dakle, pre početka tretmana prosečan broj urinarnih infekcija se nije statistički razlikovao između ispitivanih grupa ($p = 0.920$), dok je nakon završenog tretmana utvrđeno da se broj urinarnih infekcija značajno više smanjuje u grupi pacijenata kod kojih je sproveden bowel menadžment u kombinaciji sa antiholinergičkom medikamentnom terapijom i CIC-om ($p < 0.001$).

Takođe, je sprovedena i zasebna analiza prema polu, kojom je utvrđeno da pol ne utiče značajno na promenu u prosečnom broju urinarnih infekcija tokom trajanja studije ($p=0.212$). Procena kvaliteta života kod svih pacijenata u obe grupe u uzrastu između 4 i 17 godina kao i kod njihovih roditelja sprovedena je korišćenjem KINDL upitnika za decu i roditelje.

U pogledu ukupnog kvaliteta života kako prema oceni samih pacijenata tako i prema oceni njihovih roditelja, pre početka tretmana nije bilo statističke razlike između ispitivanih grupa ($p= 0.389$; $p= 0.058$).

Nakon jednogodišnjeg tretmana u grupi u kojoj je sproveden bowel menadžment u kombinaciji sa antiholinergičkom medikamentnom terapijom i CIC-om, ukupni kvalitet života ocenjen od strane dece iznosio je 84.5 ± 8.9 SD, dok je ukupni kvalitet života ocenjen od strane roditelja iznosio 88.9 ± 7.1 SD . Sa druge strane u grupi koja je tretirana isključivo antiholinergičkom medikamentnom terapijom i CIC-om, ukupni kvalitet života ocenjen od strane dece je iznosio 53.4 ± 12.5 SD, dok je ukupni kvalitet života ocenjen od strane roditelja iznosio 55.4 ± 11.4 SD.

Dakle, ukupni kvalitet života se značajno više poboljšavao u grupi u kojoj je sproveden bowel menadžment u kombinaciji sa antiholinergičkom medikamentnom terapijom i CIC-om, kako prema oceni pacijenata, tako i prema oceni njihovih roditelja ($p < 0.001$).

Takođe, i u odnosu na sve ispitivane aspekte kvaliteta života (fizička dobrobit, emocionalna dobrobit, samopouzdanje, porodica, prijatelji, škola, bolest), zabeleženo je značajno veće poboljšanje kako prema oceni pacijenata, tako i prema oceni njihovih roditelja ($p < 0.001$) Značajno je takođe naglasiti da su roditelji u ovoj studiji precenjivali kvalitet života svoje dece, to jest ocenjivali kvalitet života kao bolji u odnosu na samu decu.

Vrednost intraklasnog koeficijenta je bila > 0.950 za ukupni kvalitet života kao i prema domenima što ukazuje na dobru unutarposmatračku pouzdanost.

Dakle, ovom studijom je dokazano da postoji povezanost između opstipacije i simptoma urinarne inkontinencije to jest prosečnog suvog vremenskog intervala.

Naime, opstipacija dodatno pogoršava već postojeće simptome urinarne inkontinencije, značajnim skraćanjem trajanja prosečnog suvog vremenskog intervala kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom i detrusor sfinkter disinergijom.

Takođe, postoji povezanost između opstipacije i ponavljanih simptomatskih urinarnih infekcija. Naime, opstipacija dodatno povećava učestalost javljanja simptomatskih urinarnih infekcija kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom i detrusor sfinkter disinergijom.

Dalje je utvrđeno da postoji povezanost između urinarne i fekalne inkontinencije sa jedne strane i ukupnog kvaliteta života sa druge strane. Naime, fekalna i urinarna inkontinencija negativno utiču na ukupni kvalitet života kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom i detrusor sfinkter disinergijom, kako prema oceni pacijenata, tako i prema oceni njihovih roditelja.

I na kraju, je utvrđena i povezanost između urinarne i fekalne inkontinencije sa jedne strane i pojedinačno svih posmatranih aspekata kvaliteta života (fizička dobrobit, emocionalna dobrobit, samopouzdanje, porodica, prijatelji, škola, bolest) sa druge strane.

Naime, fekalna i urinarna inkontinencija negativno utiču na sve posmatrane aspekte kvaliteta života (fizička dobrobit, emocionalna dobrobit, samopouzdanje, porodica, prijatelji, škola, bolest) kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom i detrusor sfinkter disinergijom, kako prema oceni pacijenata, tako i prema oceni njihovih roditelja.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Uticaj opstipacije na funkciju donjeg urotrakta kod dece koja nemaju druge urološke abnormalnosti je poznat još od ranije.

Međutim, u kojoj meri opstipacija, odnosno njeno uspešno rešavanje sprovođenjem mera bowel menadžmenta može da utiče na već postojeću disfunkciju donjeg urotrakta uslovljenu osnovnom bolešću – spina bifidom, je nedovoljno poznato, a rezultati do sada objavljene 2 studije su oprečni.

Naime, kod većine pacijenata sa spina bifidom prisutan je neki oblik crevne disfunkcije (75-92 %) koji gotovo redovno prate opstipacija i fekalna inkontinencija (Kajbafzadeh i sr, 2012). Jedan od dodatnih razloga koji je doprinosi većoj učestalosti opstipacije jeste i primena antiholinergičke medikamentne terapije (Meek i sr, 2011).

Ovom studijom su upravo uključeni isključivo pacijenti sa spina bifidom kod kojih je bila dokazana opstipacija, a kao potvrdu opstipacije korišćena su dva kriterijuma, shodno radu De Jong-a i sr. 2013, i tek u slučaju da su bili ispunjeni Roma III kriterijumi, ali i ehosonografska

vrednost transverzalnog dijametra rektuma koja je morala biti veća od 3 cm, pacijenti su uključivani u studiju, sa idejom uvođenja bowel menadžmenta a u cilju tretmana opstipacije. U aktuelnoj literaturi Roma III kriterijumi uključujući i ehosonografsku vrednost transverzalnog dijametra rektuma predstavljaju apsolutno referentne parametre za procenu opstipacije.

Fekalna inkontinencija je potvrđivana ukoliko je pacijent imao jednu ili više epizoda enkompreze tokom poslednjih mesec dana shodno Roma III kriterijumima, što je takođe u saglasnosti sa aktuelnom literaturom.

Takođe, je važno naglasiti da disfunkcija donjeg urotrakta redovno prati pacijente sa spina bifidom, da je ona uslovljena osnovnom bolešću, i da se kao ključni problemi izdvajaju recidivantne urinarne infekcije koje direktno mogu ugroziti funkciju bubrega, i urinarna inkontinencija koja pre svega utiče na kvalitet života pacijenata sa spina bifidom (Müller i sr. 2002, Zegers i sr. 2017, Dik i sr. 2006).

Zahvaljujući sprovedenom bowel menadžmentu i pre svega dobroj komplijantnosti sa terapijskim protokolom kako od strane pacijenata tako i od strane roditelja, kod čak 88.57% pacijenata uspostavljena je potpuna kontrola opstipacije, dok je kod 71.14 % pacijenata uspostavljena potpuna fekalna kontinentnost.

Prema podacima iz literature nakon bowel tretmana potpuna kontrola opstipacije se uspostavlja kod 60% do čak 100 % pacijenata, dok se problem fekalne inkontinencije održava kod 28 % do 53% pacijenata bez obzira na primenjeno lečenje (Krassioukov i sr. 2010, Velde i sr. 2013, Mattsson i sr. 2006, Ausili i sr. 2010).

Dakle, rezultati ove studije u pogledu kontrole opstipacije i fekalne inkontinencije, se ne razlikuju mnogo u poređenju sa rezultatima prikazanim u aktuelnoj literaturi.

Međutim, pitanje da li opstipacija može dodatno negativno da utiče na već postojeću urinarnu inkontinenciju, odnosno da li povećava sklonost ka urinarnim infekcijama i dalje ostaje otvoreno.

Detaljnim pregledom aktuelne literature pronašli smo isključivo dva rada koja se bave ispitivanjem povezanosti disfunkcije creva i disfunkcije mokraćne bešike kod pacijenata sa spina bifidom pri čemu se rezultati ove dve studije razlikuju.

Podatak da postoje samo dve studije, ne treba da čudi imajući u vidu da su pacijenti sa spina bifidom opterećeni brojnim udruženim oboljenjima, uz činjenicu da je sprovođenje bowel menadžmenta prilično zahtevno, pa otuda i neadekvatna saradnja te odbijanje bowel menadžmenta kako od strane pacijenata tako i od strane roditelja.

U studiji De Jonga i sr. 1997 nije pronađena statistički značajna razlika u odnosu na ispitivane urodinamske parametre pre i nakon sprovedenog bowel menadžmenta kod pacijenata sa spina bifidom. Dakle ovom studijom nisu pronađene statistički značajne promene u kapacitetu mokraćne bešike, pritisku tokom koga dolazi do curenja urina, zatim komplijantnosti i nestabilnosti mokraćne bešike, nakon sprovedenog bowel menadžmenta.

Sa druge strane, u studiji Kameron i sr. 2015, koja je sprovedena kod pacijenata sa neurogenom mokraćnom bešikom, dokazano je da su urinarna inkontinencija i disfunkcija donjeg urotrakta u direktnoj korelaciji sa crevnom disfunkcijom, te je istaknut značaj uporednog tretmana disfunkcije creva i disfunkcije mokraćne bešike.

Međutim, ovom studijom je dokazano da ipak postoji korelacija između opstipacije sa jedne strane i urinarne inkontinencije i ponavljanih simptomatskih urinarnih infekcija sa druge strane kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom i detrusor sfinkter disinergijom.

Na primeru ovog istraživanja jasno je potvrđeno da se uspešnim tretmanom opstipacije u značajnoj meri ublažavaju simptomi urinarne inkontinencije, što je nedvosmisleno potvrđeno statistički značajnim povećanjem prosečnog suvog vremenskog intervala između dva CIC-a, ali je takođe došlo i do statistički značajnog smanjenja učestalosti javljanja simptomatskih urinarnih infekcija, kada se izvrši poređenje sa pacijentima kod kojih nije sproveden bowel menadžment.

Nesporno je, a to su potvrdile i različite studije da deca i odrasli pacijenti sa spina bifidom, imaju niži kvalitet života uključujući i zdravstveni, u poređenju sa zdravim vršnjacima, ali i pacijentima sa drugim oboljenjima (Sawin i sr. 2010, Feldman i sr. 2008, Pit-ten Cate i sr. 2002).

Obzirom da je incidenca urinarne i fekalne inkontinencije kod dece i odraslih osoba sa spina bifidom izuzetno visoka, te da sa druge strane postoji velika zabrinutost zbog inkontinencije naročito kod odraslih pacijenata sa spina bifidom, brojni istraživači su pretpostavili da inkontinencija negativno utiče na kvalitet života (Lie i sr.1991, Shurtleff i sr.1975, Verhoef i sr. 2005, Malone i sr. 1994).

Međutim, rezultati dosadašnjih studija kada je u pitanju odnos inkontinencije i kvaliteta života kod dece sa spina bifidom se prilično razlikuju, što je uostalom i bio jedan od razloga sa sprovođenjem ove studije.

U Danskoj studiji koja je obuhvatila mlade pacijente sa spina bifidom uzrasta od 6 do 18 godina Krog i sr. 2003, su utvrdili da fekalna inkontinencija ima značajan uticaj na društvene aktivnosti ali i kvalitet života pacijenata.

Takođe, Jerkes i sr. 2003, su ispitujući mlade sa spina bifidom (uzrasta od 5 do 30 godina, prosečne starosti 11.4 godine) potvrdili da je došlo do poboljšanja kvaliteta života, poboljšanjem fekalne kontinentnosti, nakon sprovedene Maloneove procedure te započetog režima svakodnevnog anterogradnog klistiranja.

Sa druge strane, međutim, postoje i autori koji nisu uspeali da dokažu vezu između kontinentnosti i kvaliteta života kod adolescenata sa spina bifidom, i ako je fekalna inkontinencija povezana sa lošijim opštim zdravljem. (Sawin i sr. 2002, Lemelle i sr. 2006) Dodson i sr. 2008, su pokazali da se mladi pacijenti uzrasta od 11 do 18 godina sa kongenitalnom abnormalnom funkcijom mokraćne bešike, uključujući tu i pacijente sa spina bifidom, nisu statistički razlikovali u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih pojedinaca, u pogledu kvaliteta života u domenu zadovoljstva, nelagodnosti, rizika, otpornosti i postignuća. Takođe, ni u studiji Maknelija i sr. 2008, nije dokazano poboljšanje kvaliteta života, nakon postizanja bolje kontrole urinarne kontinentnosti, koje je usledilo nakon operativnih rekonstruktivnih zahvata na donjem urotaktu.

Upravo različiti rezultati o uticaju urinarne i fekalne inkontinencije na kvalitet života kod pacijenata sa spina bifidom bili su dovoljan razlog za procenom kvaliteta života u ovoj studijskoj populaciji.

Naime, ovom studijom je jasno dokazano da su fekalna i urinarna inkontinencija ipak povezane sa nižim kavalitetom života kako prema oceni dece tako i prema oceni njihovih roditelja, posmatrajući ukupni kvalitet života ali i odvojeno različite aspekte kvaliteta života (fizičku dobrobit, emocionalnu dobrobit, samopouzdanje, porodicu, prijatelje, školu, bolest) Takođe je nedvosmisleno dokazano i da primena bowel menadžmenta, kao jedne ne agresivne terapijske procedure u značajnoj meri poboljšava ukupni kvalitet života, kao i sve različite posmatrane aspekte kvaliteta života kako prema oceni dece tako i prema oceni njihovih roditelja.

I na kraju, bowel menadžment i dalje predstavlja veliki izazov za decu i odrasle osobe sa spina bifidom. To je potvrdila i studija Liptaka i sr. 1992, koja ističe da je dobre rezultate u tretmanu opstipacije i fekalne inkontinencije moguće postići isključivo i jedino ukoliko je komplijansa sa terapijskim protokolom dobra. Upravo loša komplijansa, to jest teškoće koje prate prihvatanje i adekvatno sprovođenje bowel menadžmenta, kako od strane roditelja tako i od strane dece mogu biti razlog za neuspeha tretmana, ali bi možda mogle da se dovedu i u vezu sa različitim rezultatima u ranijim studijama.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Radojicic Z, **Milivojevic S**, Milic N, Milin Lazovic J, Lukac M, Sretenovic A. The Impact of Bowel Management in Alleviating Symptoms of Urinary Incontinence in Spina Bifida Patients with Overactive Bladder and Detrusor Sphincter Dyssynergia. BJU Int. 2018 May 26. doi: 10.1111/bju.14414. [Epub ahead of print].
(M 21, IF 4.688)
2. Radojicic Z, **Milivojevic S**, Milic N, Milin Lazovic J, Lukac M, Sretenovic A. The Influence of bowel management on the frequency of urinary infections in spina bifida patients. Journal of Pediatric Urology. 15 May 2018. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.05.025
(M 22, IF 1.935)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **“Značaj sprovođenja bowel menadžmenta u lečenju urinarne inkontinencije i na ponavljanje urinarnih infekcija, kao i njegov uticaj na kvalitet života kod pacijenata sa spina bifidom”** kandidata dr Saše Milivojevića značajna je, aktuelna i predstavlja originalni naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na ispitivanje uloge bowel menadžmenta u ublažavanju simptoma urinarne inkontinencije, smanjenju broja urinarnih infekcija, kao i uticaju na poboljšanje kvaliteta života kod pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom, detrusor sfinkter disinergijom i pratećom opstipacijom.

Očekuje se da ova terapijska procedura bude integralni deo lečenja pacijenata sa spina bifidom sa hiperaktivnom mokraćnom bešikom, detrusor sfinkter disinergijom i opstipacijom koju može da prati fekalna inkontinencija, ne samo zbog njenih povoljnih efekata na tretman opstipacije i fekalne inkontinencije što je i od ranije poznato, već i zbog ublažavanja simptoma urinarne inkontinencije, smanjenja broja urinarnih infekcija i poboljšanja kvaliteta života pacijenata sa spina bifidom.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija

rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Saše Milivojevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.05.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Zoran Džamić

Doc. dr Aleksandar Sretenović

Prof. dr Predrag Aleksić

Mentor:

Prof. dr Zoran Radojičić
