

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017. godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena uticaja minimalno invazivne operacije za stres urinarnu inkontinenciju na kvalitet života kod žena“

kandidata dr Aleksandra Argirovi a, specijaliste urologije, zaposlenog u KBC „Zemun-Beograd“, Zemun, služba urologije. Mentor je Prof. dr Cane Tuli .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Miodrag Lazi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Saša Kadija, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ivan Ignjatovi , profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Aleksandra Argirovi a napisana je na ukupno 94 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 33 tabele i 20 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U uvodu je definisana stres urinarna inkontinencija (SUI), kao i ostali tipovi urinarnih inkontinencija (UI). Tako e je objašnjena najnovija terminologija UI koje je predložilo Internaciona lno društvo za inkontinenciju. Definisana je epidemiologija UI, kao i faktori

rizika koji dovode do UI. Detaljno je objašnjena patofiziologija kao i anatomske promene koje dovode do nastanka SUI. U sklopu anatomske promene detaljno je objašnjena „hemmock“ teorija koja je prihvaena od strane Internacionalnog društva za inkontinenciju kao anatomski i patofiziološki mehanizam nastanka SUI. Objasnjeni su dijagnosti ki postupci koji dovode do dijagnoze SUI. Dijagnosti ki postupci su podeljeni u objektivne i subjektivne postupke. Validirani upitnici predstavljaju subjektivne dijagnosti ke metode. Detaljno je objašnjeno kako se izvodi validacija i kulturološka adaptacija upitnika.

Ciljevi rada su precizno definisani i zasnovani na ispitivanju povezanosti subjektivnog zadovoljstva pacijentkinja nakon minimalno invazivne procedure za SUI. Prvi cilj rada je bio validacija i kulturološka adaptacija Australijskog upitnika za karli no dno. Drugi cilj rada je bio procena subjektivne uspešnosti posle plasiranja transobturatorne trake metodom spolja put unutra (TOT), koriste i srpsku verziju australijskog upitnika za karli no dno, Bekovu skalu depresivnosti i opšti upitnik zdravstvenog stanja (SF-36).

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji. Detaljno je opisan na in prikupljanja anamnesti kih podataka i klini kih parametara. Definisani su kriterijumi za uklju enje i isklju enje, posebno za prvi, a posebno za drugi deo studije. Svim pacijentkinjama ura en je fizikalni pregled i proba na stres. U prvom delu studije pacijentkinje su pri prvom pregledu popunjavale srpsku verziju australijskog upitnika, kao i za 4 nedelje na kontrolnom pregledu. Izme u dva popunjavanja upitnika pacijentkinje nisu dobijale nikakvu vrstu terapije. Na osnovu odgovora dobijenih iz dva popunjavanja upitnika ispitana je pouzdanost upitnika uz pomo interne konzistencije i test-retest reproducibilnosti. Konvergentna validacija ura ena pore enjem skora koji se odnosi na prolaps i objektivnog stanja na klini kom pregledu (POP-Q). Tako e je pore en ukupan skor vezan za mokrenje i UI sa probom na stres. U drugom delu studije pacijentkinje su popunjavale srpsku verziju australijskog upitnika za karli no dno, Bekovu skalu depresivnosti i SF-36, pre operacije i 6 meseci nakon operacije. Detaljno je opisana hirurška tehnika postavljanja suburetralne trake. Tako e su prikupljeni i drugi relevantni klini ki podaci. Na osnovu odgovora dobijenih iz upitnika procenjivana je subjektivna uspešnost TOT procedure.

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

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

Zaklju **ci** sažeto prikazuju najvažnije pokazatelje koji su proistekli iz rezultata rada. Korišena literatura sadrži spisak od 132 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U prvom delu poglavlja rezultata ispitivana je razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe pacijentkinja, u smislu starosti, indeksa telesne mase, vremena potrebnog da popune upitnik, broja porođaja i razlike u odgovorima iz srpske verzije australijskog upitnika za karlićno dno. Interna konzistencija upitnika analizirana je koristeći Cronbach alfa, za svaku dimenziju ponaosob. Cronbach alfa za dimenziju mokrenja i UI bio je između 0,82 i 0,84; za dimenziju defekacije i fekalne inkontinencije bio je između 0,77 i 0,82; za dimenziju prolapsa bio je između 0,76 i 0,84; za seksualnu funkciju bio je između 0,66 i 0,79. Reproducibilnost je testirana koristeći intraklas korelacioni faktor, kojim su poređeni inicijalni odgovori iz upitnika sa odgovorima mesec dana nakon prvog popunjavanja. Intraklas korelacioni koeficijent iznosio je: u dimenziji mokrenja i UI 0,978 ($p < 0,001$), u dimenziji defekacije i fekalne inkontinencije 0,966 ($p < 0,001$), u dimenziji prolapsa 0,977 ($p < 0,001$), u dimenziji seksualne funkcije 0,997 ($p < 0,001$) i celog upitnika 0,987 ($p < 0,001$). Poređenjem ukupnog skora iz dimenzije prolapsa sa objektivnim stanjem prolapsa na klini kom pregledu dobijen je $Rho=0,848$ ($p < 0,001$), što ukazuje na visok stepen korelacije. Poređenjem ukupnog skora vezanog za mokrenje i UI sa probom na stres ustanovljena je visoka korelacija ($Z=-3,265$; $p < 0,001$).

U drugom delu rezultata rađena je procena uticaja minimalno invazivne operacije za SUI na kvalitet života kod žena. Prvo su prikazane demografske karakteristike pacijentkinja koje su podvrgnute minimalno invazivnom načinu lečenja u smislu starosti, indeksa telesne mase i broja porođaja. Takođe je analizirana i subjektivna uspešnost operacije pomoći u probi na stres. Ustanovljeno je da objektivna uspešnost iznosi 90%, odnosno da je samo 5 pacijentkinja imalo pozitivnu probu na stres nakon operacije. Poređenjem odgovora na pitanja pre i posle operacije iz srpske verzije australijskog upitnika za karlićno dno, ustanovljena je statistički značajna razlika za svaku dimenziju ponaosob ($p<0,001$). Analizom odgovora na pitanje koje se odnosi na stres inkontinenciju iz srpske verzije australijskog upitnika ustanovljeno je da 43 pacijentkinje (86%) više nema nikakve tegobe, što predstavlja

subjektivnu uspešnost TOT procedure. Analizom podataka koje smo dobili odgovorom na pitanje iz australijskog upitnika „Da li morate da žutite do toaleta kada imate potrebu za mokrenjem“ ustanovljeno je da postoji tri puta manji prose ni skor posle operacije ($Z=-5.190$; $p<0.001$), što govori u prilog smanjenju urgencije nakon operacije. Analizom pitanja koje se odnosi na koitalnu inkontinenciju iz validiranog upitnika kod seksualno aktivnih pacijentkinja utvrđena je statistički značajna razlika ($Z=-3,557$; $p < 0,001$). Analizom podataka koje smo dobili iz Bekovog upitnika, pre i posle operacije, došli smo do zaključka da postoji statistički značajna razlika ($Z=-4,988$; $p<0,001$). Analizom podataka dobijenih iz upitnika SF-36, koji su popunjavale pacijentkinje pre i posle operacije, dobili smo statistički značajnu razliku ($Z=-5,829$; $p<0,001$).

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Stres urinarna inkontinencija nije bolest koja ima progresivan tok i završava se letalno, ali u znaku ajnoj meri umanjuje kvalitet života pacijentkinja. Danas postoji dosta studija koje ukazuju na to da SUI značajno smanjuje kvalitet života (Fultz i sat, 2004 i Margareta i sat, 2009). Ranije je ispitivan efekat suburetralne trake na seksualnu funkciju u brojnim studijama, mada su podaci nehomogeni. Neke studije ukazuju na poboljšanje seksualne funkcije, druge ukazuju na lošiju seksualnu funkciju posle ove intervencije, dok postoje i podaci koji ukazuju da suburetralne trake ne menjaju seksualnu funkciju (Çayan i sat, 2008; Wang i sat, 2006; Wadie i sat, 2010).

Ovo je prva studija koja se bavi prevodom Australijskog upitnika za karlično dno sa engleskog na srpski jezik i validacijom istog. Ovaj deo studije može biti od važnosti za celu jugoistočnu Evropu, zbog jezičke sličnosti u celom regionu. Australijski upitnik za pelvično dno je validiran kao upitnik koji su sami pacijenti popunjavali i kao upitnik koji je lekar popunjavao kod pacijentkinja sa disfunkcijom pelvičnog dna (Baessler i sat, 2008 i 2010). Upitnik obraća uvećane pažnje na aspekte funkcije karličnog dna uključujući i težinu simptoma i kvalitet života. Poredajući rezultate ove dve studije sa našom studijom, primetili smo slične rezultate u sve tri studije. Poredajući rezultate interne konzistencije i test-retest reliabilnosti, iz naše studije sa rezultatima iz originalnog dva rada, ustanovljeno je da su naši rezultati bolji. Ograničenje ove studije predstavlja inženjersku da prava konvergentna validacija nije mogla biti analizirana, zbog toga što ne postoji ni jedan upitnik validiran na srpskom jeziku koji

procenjuje kvalitet života u smislu mokrenja i UI, defekacije i fekalne inkontinencije, prolapsa i seksualne funkcije. Ukupni rezultat iz dela upitnika koji se odnosi na prolaps pore en je sa objektivnim stanjem na klini kom pregledu (POP-Q score), gde je ustanovljena signifikantna korelacija parametara. Pore eni su rezultati stres testa sa ukupnim rezultatom iz dela upitnika koji se odnosi na mokrenje i UI, gde je tako e prona ena signifikantna korelacija.

Drugi deo studije ima za cilj da proceni uspešnost minimalno invazivne hirurške tehnike za SUI kod žena, kako sa objektivnog tako i sa subjektivnog aspekta. Demografske karakteristike pacijentkinja su bile u korelaciji sa podacima iz drugih studija koje su obra ivale istu problematiku. Objektivna uspešnost minimalno invazivne operacije nakon 6 meseci u ovoj studiji iznosi 90%, dok u našoj ranijoj studiji iznosi 90.6% (TOT) i 83.9% (TVT) (Argirovi i sar, 2014). Nedavno saopšteni rezultati pokazuju uspešnost reda veli ine od 70% do 91.4 % (Constantini i sar, 2013; Jurakova i sar, 2016; Lo i sar, 2016). U ovoj studiji nije bilo intra- i postoperativnih komplikacija pri plasiranju suburetralne trake metodom spolja put unutra. Ovo je rezultat relativno male grupe hirurga koji imaju veliko iskustvo u oblasti uroginekoloških operacija.

Koliko je nama poznato, ovo je prva studija koja koristi australijski upitnik za karli no dno u cilju ispitivanja subjektivne uspešnosti operacije za SUI kod žena. Ukupan broj bodova dobijenih iz odgovora koji se odnose na kvalitet mokrenja i UI je statisti ki zna ajno niži 6 meseci nakon operacije, što govori u prilog pove anju kvaliteta mokrenja. Odgovorom na pitanje „Da li vam curi urin pri kašlu i kijanju“ koje se nalazi u australijskom upitniku za karli no dno odre ivali smo subjektivnu uspešnost operacije, koja je iznosila 86%. Treba napomenuti da su 3 pacijentkinje imale zna ajno subjektivno poboljšanje u odnosu na stanje pre operacije, sa tim da su se izvesne subjektivne tegobe zadržale (curenje urina pri naporu manje od jednom nedeljno), što možemo okvalifikovati kao blagi stepen neuspeha. Može se zaklju iti da je objektivna uspešnost (90%) za nijansu ve a u odnosu na subjektivnu, što u potpunosti odgovara podacima iz literature (70.2 - 89.9% odnosno 55.8-91.3%) (Constantini i sar, 2013; Lo i sar, 2016; Berry isar, 2006; Richter i sar, 2010). U našoj grupi pacijentkinja ustanovljena je statisti ki zna ajno manja u estalost urgentnih poziva na mokrenje posle operacije u odnosu na stanje pre operacije. Samo jedna pacijentkinja je imala pove anu u estalost urgentnih poziva na mokrenje posle operacije. Postoje brojni podaci iz literature koji potvr uju našu konstataciju što se ti e urgentnih poziva na mokrenje postoperativno (Lee i sar, 2011; Murphy i sar, 2008; Mellier i sar, 2004, Laurikainen i sar, 2007). Analiziraju i seksualnu funkciju pre i posle operacije, ustanovljeno je da 2 pacijentkinje koje su

preoperativno bile seksualno neaktivne, posle operacije postale su seksualno aktivne. Tako e, od svih seksualno aktivnih pacijentkinja pre operacije, 2 su prestale da budu seksualno aktivne nakon operacije. Tako da možemo zaklju iti da ova procedura ima nepromenjen pozitivan ili negativan efekat na seksualnu funkciju. Od ukupno 50 pacijentkinja u našoj seriji, samo 26 (52%) je bilo seksualno aktivno pre i posle operacije. Analizom dela upitnika koji se odnosi na seksualnu funkciju kod seksualno aktivnih pacijentkinja, ustanovljeno je poboljšanje seksualne aktivnosti posle operacije. Postoje više publikacija koje govore u prilog pozitivnog efekta minimalno invazivne operacije za SUI na seksualnu funkciju (Sentilhes i sar, 2009; De Souza, 2012, Sen i sar, 2006). U našoj grupi pacijentkinja ustanovljeno je poboljšanje kod 7 (26,9%) pacijentkinja u pogledu dispareunije koja je postojala pre operacije, dok de novo dispareunija nije konstatovana. Podaci iz literature su kontraverzni u pogledu postoperativne dispareunije (Berglund i sar, 1996; Elvizer i sar, 2008; Cholhan i sar 2010). Konstatovan je prestanak koitalne inkontinencije kod 13 (50%) pacijentkinja, dok je kod 1 pacijentkinje (3,8%) konstatovano poboljšanje koitalne inkontinencije. Ovaj podatak u potpunosti odgovara rezultatima iznetim u radu Sentilhes i sar, 2009. Analizom odgovora na pitanja iz Bekove skale depresivnosti u našoj grupi pacijentkinja utvr ena je statisti ki zna ajna razlike u pogledu smanjenja skora postoperativno. Ova konstatacija je potvr ena u drugim studijama (Innerkofler i sar, 2008; Berglund i sar, 1996). U našoj seriji pacijentkinja koje su podvrgnute TOT intervenciji zbog SUI utvr eno je postojanje statisti ki zna ajne razlike u pogledu skora upitnika SF-36, pre i posle operacije, što govori u prilog pove anja opšteg zdravstvenog stanja. Naši rezultati u potpunosti koreliraju sa iznetim rezultatima iz literature (Drai i sar, 2013; Thornhill i sar, 2008).

D) Objavljeni radovi koji ine deo doktorske disertacije

Argirovi A, Tuli C, Kadija S, Soldatovi I, Nale D. **Cross-cultural adaptation and validation of the Serbian version of Australian pelvic floor questionnaire.** Int Urogynecol J. 2015 Jan;26(1):131-8.

Argirovi A, Tuli C, Argirovi R, Babi U, Lazovi B, Argirovi . **Surgical treatment of female stress urinary incontinence: retropubictransvaginal tape vs. Transvaginal tape obturator.** Med Glas (Zenica). 2014 Aug;11(2):320-5.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena uticaja minimalno invazivne operacije za stres urinarnu inkontinenciju na kvalitet života kod žena“ dr Aleksandra Argirović predstavlja originalni naučni doprinos u proceni subjektivne uspešnosti minimalno invazivne operacije za SUI i njen uticaj na kvalitet života kod žena. Pored toga, u radu je predstavljen novi upitnik za procenu kvaliteta života pacijentkinja sa disfunkcijom karli nog dna. Analizom odgovora na pitanja iz upitnika koji procenjuje kvalitet života pacijentkinja sa disfunkcijom karli nog dna, ustanovljeno je povećanje kvaliteta života postoperativno. Ova studija je pokazala da je objektivna uspešnost TOT procedure veća od subjektivne. Dokazano je da ova minimalno invazivna operacija u velikoj meri poboljšava koitalnu inkontinenciju, simptome urgentnih poziva na mokrenje i povećava kvalitet seksualnog života pacijentkinja. Takođe je pokazano da ova intervencija povećava sveopštete zdravlje pacijentkinja i utiče na smanjenja depresivnosti istih. Sve ove promene doprinose većem kvalitetu života pacijentkinja.

Doktorska disertacija je bila 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 Aleksandra Argirovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademске titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.03.2017.

Ilanovi Komisije:

Prof. dr Miodrag Lazi

Mentor:

Prof. dr Cane Tuli

Prof. dr Saša Kadija

Prof. dr Ivan Ignjatovi
