

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Naučno veće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu je na svojoj sednici održanoj dana 15.03.2018. godine u Beogradu imenovalo Komisiju za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Radmile Sparić pod nazivom „**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD ŽENA U REPRODUKTIVNOM PERIODU LEČENIH ZBOG PATOLOŠKIH PROMENA GRLIĆA MATERICE**“. Mentor ove doktorske disertacije je profesor dr Vesna Kesić. Komentor je profesor dr Tatjana Pekmezović.

Za članove komisije su imenovani:

1. Profesor Dr Svetlana Spremović Radenović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Profesor Dr Darija Kisić Tepavčević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Profesor Dr Ljiljana Radojčić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta odbrane u Beogradu, u penziji

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije i analize dostavljene doktorske disertacije, konsultacija sa metodom, komentorom i kandidatom, 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 kandidata dr Radmile Sparić pod nazivom „**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD ŽENA U REPRODUKTIVNOM PERIODU LEČENIH ZBOG PATOLOŠKIH PROMENA GRLIĆA MATERICE**“ obuhvata sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U skladu sa odgovarajućim pravilnicima Medicinskog fakulteta i Univerziteta u Beogradu na početku disertacije dat je sažetak na srpskom i engleskom jeziku, a doktorska disertacija sadrži biografiju kandidata, podatke o mentoru, komentoru i komisiji, kao i spisak skraćenica korišćenih u tekstu. Tekst disertacije je ilustrovan sa 15 slika, 64 tabele i 15 grafikona.

Uvod doktorske disertacije se sastoji od tri jasno obrazložene celine. U prvom delu uvoda date su definicije kvaliteta života, opisan značaj istraživanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem i definisani instrumenti merenja koji se koriste u kliničkoj praksi. Takođe, kandidat je prikazao značaj istraživanja kvaliteta života u humanoj reprodukciji, kako u patološkim, tako i u fiziološkim stanjima. Drugi deo uvoda se odnosi na detaljan opis patoloških promena grlića materice. U ovom delu uvoda su jasno i pregledno navedene definicija, epidemiologija, etiologija i faktori rizika za nastanak patoloških promena grlića

materice. Detaljno su navedene mere prevencije patoloških promena grlića materice, metode postavljanja dijagnoze bolesti i definisani klinički stadijumi. Metode lečenja patoloških promena grlića materice su sistematično navedene, sa posebnim osvrtom na primenu ekscizionih tehnika u hirurškom lečenju patoloških promena grlića materice. U trećem delu uvoda dat je osvrt na kvalitet života žena hirurški lečenih zbog patoloških promena grlića materice. Prikazani su podaci iz literature koji ukazuju na različite aspekte patoloških promena grlića materice i njihovog hirurškog lečenja koji imaju značaja za postoperativni kvalitet života povezan sa zdravljem. Posebna pažnja je posvećena aspektima značajnim za kvalitet života žena u reproduktivnom periodu, prevashodno infertilitetu i perinatalnim komplikacijama.

Ciljevi rada su jasno i precizno formulisani. Primarni cilj istraživanja bila je kulturološka adaptacija i psihometrijska validacija instrumenta za ispitivanje kvaliteta života žena sa displazijom grlića materice FACIT-CD (Functional Assesment of Chronic Inness Therapy – Cervical Dysplasia). Drugi cilj studije bilo je ispitivanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod žena u reproduktivnom periodu lečenih ekscizionim hirurškim metodama zbog skvamozne intraepitelne lezije grlića materice korišćenjem generičkog SF-36v2 i specifičnog FACIT-CD upitnika, kao i Bekovih upitnika za anksioznost i depresiju. Upoređivan je kvalitet života povezan sa zdravljem u odnosu na vrstu hirurške ekscizije, kao i težinu skvamozne intraepitelne lezije. Najznačajniji cilj studije odnosio se na ispitivanje kvaliteta života žena u reproduktivnom periodu u odnosu na reproduktivne karakteristike ispitanica: paritet i zainteresovanost za reprodukciju.

U poglavlju **Materijal i metode** detaljno je opisano mesto, vreme i način na koji je istraživanje sprovedeno, kao i dizajn istraživanja. Takođe, 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 histopatološki dijagnostikovanog gradusa skvamozne intraepitelne lezije; na osnovu pariteta i želje za reprodukcijom i na osnovu vrste operacije. Detaljno su opisane karakteristike FACIT-CD skale i dat kratak pregled njene konstrukcije i primene do sada. Precizno i hronološki je opisan način na koji je izvršena kulturološka adaptacija i psihometrijska validacija FACIT-CD skale, što je i adekvatno shematski prikazano. Potom su pregledno izloženi svi instrumenti merenja kvaliteta života povezanog sa zdravljem koji su korišćeni za potrebe istraživanja. Opisan je i način primene svih korišćenih upitnika koje su popunjavale ispitanice i objašnjen način njihovog skorovanja. Jasno su izloženi svi sociodemografski, klinički, histološki, perioperativni i postoperativni podaci prikuljeni o ispitanicama, kao i način na koji su ovi podaci dobijeni. U okviru dela koji se odnosi na primenjenu statističku analizu opisani su statistički testovi koji su korišćeni za analizu podataka. Poslednje poglavlje opisuje etičke principe sprovedenog istraživanja.

Rezultati su detaljno, pregledno i sistematično prikazani i adekvatno ilustrovani odgovarajućim brojem tabela i grafikona. Prvo su prikazani rezultati o ispitivanoj populaciji koji se odnose na podatke o ispitivanim pacijentkinjama u odnosu na gradus skvamozne intraepitelne lezije, zatim u odnosu na paritet i zainteresovanost za reprodukciju i potom u odnosu na vrstu operacije. U drugom delu rezultata navedeni su podaci o pouzdanosti i validnosti FACIT-CD skale i detaljno prikazana povezanost skorova domena i ukupnog skora ispitivane skale sa skorovima SF-36v2 upitnika, kao i Bekovih upitnika za anksioznost i depresiju. U trećem delu rezultata prikazani su podaci o kvalitetu života povezanog sa zdravljem u ispitivanoj populaciji dobijeni primenom korišćenih instrumenata u odnosu na gradus skvamozne intraepitelne lezije, paritet i zainteresovanost za reprodukciju ispitanica, kao i vrstu operacije. Pored toga, kvalitet života povezan sa zdravljem u ispitivanoj populaciji ispitan je i u odnosu na sociodemografske, reproduktivne, perioperativne i postoperativne karakteristike ispitanica.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz detaljan prikaz podataka dobijenih drugim istraživanjima u ovoj oblasti. Ciljevi disertacije su sukcesivno obrađeni u diskusiji, a dobijeni rezultati su detaljno i kritički analizirani i upoređeni sa prethodno publikovanim saznanjima u ovoj oblasti i objavljenim radovima iz same doktorske disertacije.

Zaključci adekvatno prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada i iz kojih se vidi da su ostvareni postavljeni ciljevi istraživanja.

Literatura sadrži ukupno 260 referenci, uglavnom iz međunarodnih časopisa. Adekvatno su zastupljene najnovije reference u ovoj oblasti.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka u koju je uključeno ukupno 160 žena kojima je urađena konizacija nožem ili ekscizija omčicom iz dijagnostičkih ili terapijskih razloga dve do 18 godina pre uključivanja u studiju. Prosečna starost ispitivanih pacijentkinja bila je 35.31 ± 5.38 godina. Ukupno 117 ispitanica je operisano zbog skvamozne intraepitelne lezije viskog gradusa, a 43 ispitanice su operisane zbog skvamozne intraepitelne lezije niskog gradusa. Na osnovu pariteta i zainteresovanosti za reprodukciju ispitanice su podeljene u tri istraživačke grupe: grupa A-nulipare koje žele da rađaju (52 pacijentkinje), grupa B-žene koje žele da rađaju, a imaju jedno ili više dece (40 pacijentkinja) i grupa C-žene koje ne žele da rađaju (62 pacijentkinje). Ekscizija omčicom je urađena kod 113 ispitanica, dok je kod 47 urađena konizacija nožem.

Srpska verzija FACIT-CD upitnika je pokazala zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike. Koeficijent alfa za celu skalu iznosio je 0.710. Ispitivanje validnosti je potvrdilo originalnu petofaktorsku strukturu upitnika, uz delimično preklapanje sa originalnim domenima upitnika. U svim analiziranim korelacijama povezanost skorova pojedinačnih domena i ukupnog skora FACIT-CD skale bila je pozitivna i statistički značajna. Pored toga, dokazane su brojne signifikantne pozitivne korelacije između skorova srodnih domena generičkog upitnika SF-36v2 i FACIT-CD skale, kao i signifikantne negativne korelacije između skorova FACIT-CD skale i skorova Bekovih upitnika za anksioznost i depresiju.

Rezultati ove studije doprinose boljem razumevanju kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod žena u reproduktivnom periodu hirurški lečenih zbog patoloških promena grlića materice.

Pokazano je da su najniže FACIT-CD skorove imale nulipare zainteresovane za reprodukciju, što ukazuje da ove pacijentkinje imaju značajno narušen kvalitet života povezan sa zdravljem nakon hirurškog lečenja patoloških promena grlića materice, kako u poređenju sa ženama koje nisu zainteresovane za dalju reprodukciju; tako i u poređenju sa onima koje jesu zainteresovane, a već su ostvarile fertilnu sposobnost. Kvalitet života ovih žena bio je takođe značajno lošiji i u domenu emocionalnog stanja ispitivanog specifičnim FACIT-CD upitnikom. Kvalitet života ispitanica, meren generičkim SF-36v2 upitnikom se nije razlikovao u odnosu na paritet i zainteresovanost za reprodukciju.

Kvalitet života, ispitivan kako specifičnim FACIT-CD, tako i generičkim SF-36v2 upitnikom nije se značajno razlikovao u odnosu na težinu skvamozne intraepitelne lezije i vrstu hirurške ekscizije. U odnosu na ostale ispitivane parametre, prosečne vrednosti skorova kvaliteta života merenih FACIT-CD skalom bile su značajno niže kod neudatih žena, onih sa manjim ukupnim brojem porođaja, kao i onih sa strahom za fertilnu sposobnost u trenutku operacije.

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove doktorske disertacije su u diskusiji detaljno i kritički upoređeni sa podacima iz literature. Prikazani nalazi su u saglasnosti sa ranije publikovanim studijama koje su takođe pokazale značajan uticaj postojanja premalignih promena grlića materice i njihovog lečenja na kvalitet života povezan sa zdravljem. Budući da u našoj sredini nisu do sada vršena slična ispitivanja, kao i da u Srbiji nije postojao kulturološki adaptiran i validiran instrument za procenu kvaliteta života povezanog sa zdravljem žena lečenih zbog patoloških promena grlića materice, nije moguće direktno poređenje rezultata ove disertacije sa podacima u našoj populaciji.

Kandidat je u diskusiji sveobuhvatno analizirao dostupnu literaturu i adekvatno dizajnirao studiju koja je značajno doprinela sveobuhvatnijem razumevanju faktora koji utiču na kvalitet žena u reproduktivnom periodu hirurški lečenih zbog patoloških promena grlića materice.

I pored brojnih dostupnih publikacija o perinatalnom morbiditetu i mortalitetu povezanom sa hirurškim lečenjem patoloških promena grlića materice kod žena u reproduktivnom periodu, morbiditet u ovoj populaciji, u smislu lošijeg kvaliteta života nakon tretmana nije prethodno detaljno ispitan. Tako su dobijeni rezultati ukazali na, za sada, nedovoljno poznate specifičnosti izmenjenog kvaliteta života u ispitivanoj kategoriji žena.

D. Objavljeni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

O naučnom kvalitetu ove doktorske disertacije govore i jedan publikovan i jedan prihvaćen rad koji je u procesu publikacije u međunarodnim časopisima sa kumulativnim impakt faktorom 3.750, i to:

1. Sparić R, Tinelli A, Guido M, Stefanović R, Babović I, Kesić V. The Role of Surgeons' Colposcopic Experience in Obtaining Adequate Samples by Large Loop Excision of the Transformation Zone in Women of Reproductive Age. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016;76(12):1339-1344. **IF 1.175**
2. Sparić R, Papoutsis D, Kadija S, Stefanović R, Antonakou A, Nejković L, Kesić V. Psychosexual outcomes in women of reproductive age at more than two-years from excisional cervical treatment - a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018 Mar 12:1-10. doi: 10.1080/0167482X.2018.1445220. [Epub ahead of print] **IF 1.575**

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije)

Rezultati doktorske disertacije dr Radmile Sparić u potpunosti odgovaraju predloženim ciljevima rada, koji su u skladu sa savremenim trendovima istraživanja kako morbiditeta žena u reproduktivnom periodu hirurški lečenih zbog patoloških promena grlića materice, tako i istraživanjima kvaliteta života u ovoj populaciji. Ova doktorska disertacija rezultirala je razvojem srpske verzije specifičnog upitnika za ispitivanje kvaliteta života žena sa cervikalnom displazijom, odnosno srpskom verzijom FACIT-CD skale. Osim kulturološke adaptacije i validacije skale za ispitivanje kvaliteta života, pokazano je da je kvalitet života povezan sa zdravljem kod žena u reproduktivnom periodu hirurški lečenih zbog patoloških

promena grlića materice značajno narušen kod žena koje su zainteresovane za reprodukciju, a nisu rađale, posebno u domenu emocionalnog stanja. Ovo ukazuje na potrebu za posebnom psihološkom podrškom ovim ženama, što može doprineti značajnom poboljšanju njihovog postoperativnog kvaliteta života, a time i opšteg zdravlja.

F. Predlog komisije za ocenu završene doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata dr Radmile Sparić pod nazivom „**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD ŽENA U REPRODUKTIVNOM PERIODU LEČENIH ZBOG PATOLOŠKIH PROMENA GRLIĆA MATERICE**“ zasnovana je na originalnoj, relevantnoj i aktuelnoj ideji, uz primenu dobro odabrane i savremene metodologije. Prikazani rezultati su originalni i adekvatno analizirani, a diskusija dobijenih podataka je jasna i obrazložena u kontekstu savremene literature.

Doktorska disertacija kandidata dr Radmile Sparić daje originalni naučni doprinos razumevanju kvaliteta života žena u reproduktivnom periodu lečenih zbog patoloških promena grlića materice, kulturološki adaptiran i psihometrijski validiran specifični upitnik FACIT-CD doprinosi budućim istraživanjima u ovoj oblasti.

O naučnom kvalitetu doktorske disertacije govori i jedan publikovan i jedan prihvaćen rad koji je u procesu publikacije u inostranim časopisima sa kumulativnim impakt faktorom od 3.750.

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 Radmile Sparić i odobri javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Beograd, 10.04.2018. godine

Mentor:

Prof. dr Vesna Kesić

Komentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

Članovi komisije:

1. Prof. dr Svetlana Spremović Rađenović

2. Prof. dr Darija Kisić Tepavčević

3. Prof. dr Ljiljana Radojčić