

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука наставно- научног већа

Одлуком Наставно научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-4869/3-6 од 29.05.2013.године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Петра Арсенијевића**, под називом:

**„МЕРЕЊЕ И АНАЛИЗА ОТПОРА УНУТРАШЊЕГ МАТЕРИЧНОГ
УШЋА КОНТИНУИРАНОЈ БАЛОН ДИЛАТАЦИЈИ“**

Чланови комисије су:

1. **проф. др Александар Живановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Гинекологија и акушерство.
2. **проф. др Бранислав Јеремић**, члан, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.
3. **проф. др Ненад Филиповић**, члан, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.
4. **доц. др Биљана Миличић**, члан, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, ужа научна област Статистика и информатика.
5. **проф. др Ирена Танасковић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хистологија и ембриологија.

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Петар Арсенијевић је рођен у Крагујевцу 20.04.1985. Уписао је Медицински факултет у Крагујевцу 2003. године, где је и дипломирао септембра 2010. са просечном оценом 9,29 (девет двадесет девет). Период од 2005. до 2008. је провео на Медицинском факултету у Београду, а други семестар школске 2008/2009 је провео на Медицинском факултету у Удинама, Италија. Током студија, 2008. године, био је носилац стипендије за студирање на факултетима у земљама Европске уније, Министарства за омладину и спорт.

Након завршених основних студија уписао је академске докторске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу у октобру 2010. године, на смеру Хумана репродукција и развој. Усмени докторски испит је положио у октобру 2012. године са оценом 10 (десет).

Свој радни стаж је започео у октобру 2011. године као сарадник у настави на предмету Гинекологија и акушерство, Факултета медицинских наука у Крагујевцу, где се налази и данас.

Период од маја 2011. до августа 2012. је провео као волонтер на Гинеколошко акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу, на којој од августа 2012. ради као клинички лекар.

Осим дипломе медицинског факултета, поседује и диплому енглеског језика издату од стране универзитета Кембриџ, Велика Британија (University of Cambridge, ESOL examinations).

Осим поменутог, служи се италијанским језиком и познаје рад на рачунару.

Од марта 2013. године ангажован је на националном пројекту „Примена биомедицинског инжењеринга у предклиничкој и клиничкој пракси" Министарства просвете, науке и технолошког развоја (број III 41007).

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе:

Наслов: „Мерење и анализа отпора унутрашњег матичног ушћа континуираној балон дилатацији“.

Предмет: Ова студија ће се бавити мерењем и анализом отпора унутрашњег матичног ушћа, који ће се мерити додирно осетљивим тензиометријским филмовима, у току континуиране балон дилатације која се врши новим патентираним уређајем *Gynedil* – ом, повезаним са хидрауличном пумпом.

Хипотезе:

1. Отпор дилатацији грлића материце је већи у зони унутрашњег матичног ушћа него у другим деловима грлића
2. Грлић материце се током дилатације понаша као сфинктер, иако нема класичну анатомску грађу сфинктера

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио рад у целини у часопису са рецензијом, где је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

А) Радови штампани у часописима од међународног значаја

1. Zoran Protrka, Aleksandra Dimitrijevic, Tatjana Kastratovic, Janko Djuric, Petar Arsenijevic, Tanja Novakovic, Milos Z. Milosavljevic, *Prenatally diagnosed omphalocele at 11 weeks gestation – a case report* Central European Journal of Medicine, february 2013. DOI: 1024.78/s11536-012-0134-5. **M23 3**
2. Zoran Protrka, Slobodan Arsenijević, Petar Arsenijević, Slobodanka Mitrović, Vesna Stanković, Miloš Milosavljević, Jasmina Nedović, Tatjana Kastratović, Janko Đurić *Prognostic significance of co-overexpression of bcl-2 and c-erbB-2/neu in uterine cervix carcinomas and premalignant lesions* Medicinski glasnik Lekarske komore Zeničko - Dobojačkog kantona 2012; 9(2): 248-255. **M23 3**

Б) Радови штампани у часописима од националног значаја

1. Petar Arsenijević, Slobodan Arsenijević, Janko Đurić, Miloš Milosavljević, Slobodanka Mitrović *Synchronous primary ovarian endometrioid carcinoma and poorly differentiated endometrial stromal sarcoma* Serbian Journal of Clinical and Experimental research 2012; 13(4): 139-144. **M52 1.5**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања:

Грлић материце је анатомски део материце, али функционално представља засебан орган. У суштини, он је веза између материчне шупљине и вагине, односно преставља баријеру између спољашње средине и унутрашњих органа жене. У трудноћи, плод је заштићен чврсто стегнутим грлићем материце, који је у порођају део порођајног пута. Управо из тог разлога **дилатација грлића материце** је термин који се најчешће повезује са порођајем, иако се цервикална дилатација методолошки користи у низу дијагностичких и тераписјких процедура, као што су хистероскопија или ревизија материчне дупље. Веома је мали број жена у општој популацији код којих грлић није био изложен некој од медицинских интервенција. У гинеколошкој пракси, дилатација грлића материце се најчешће користи пре **аспирационе киретаже**, и представља најтежи део поменуте процедуре, како за лекара тако и за пацијента. Као метод цервикалне дилатације најчешће се користи **механичка дилатација дилататорима по Хегару**, немачком физичару који их је конструисао у 19. веку. Дилатација цервикалног канала је насилна интервенција, при којој се добија снажан отпор читавог органа, а посебно **унутрашњег материчног ушћа** које се функционално понаша као сфинктер иако нема класичну анатомску грађу сфинктера. Осим механичке дилатације постоје и други методи, који подразумевају употребу осмотских (ламинарија) или фармаколошких преперата (простагландини), који су непрактични и узрокују доста нежељених

ефеката. **Дилатација хидрауличним дилататором** је нова патентирана метода, која се заснива на континуираној дилатацији упумпавањем течности у балон на врху уређаја за дилатацију, **Gynedil-a**. Досадашња истраживања везана за коришћење хидрауличног дилататора су указала на његове предности у односу на Хегаров дилататор, као и друге методе дилатације. Предност поменуте методе је што лекару омогућава контролу над процесом дилатације, на тај начин елиминишући ризик од лацерације грлића или перфорације материце. Упоредном анализом оштећења ткива грлића материце након дилатације хидрауличним дилататором и дилататорима по Хегару су се показала много мања код дилатације **Gynedil-ом**. Осим што омогућава безбеднију и лакшу методу дилатације овај уређај се може користити и за анализу процеса цервикалне дилатације и понашање грлића материце у целини.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Значај: Студија би требало да разјасни процес дилатације грлића материце и његову функцију у целини. Преко додирно осетљивих филмова би требало да буде доказано да је највећи отпор грлића у зони његовог унутрашњег ушћа, а уз помоћ обраде резулата мерења истовремено би требало да буде доказано да се унутрашње ушће, а са њим и читав грлић, понаша као сфинктер. Резултати клиничке студије ће омогућити лакше и безбедније приступање материчној дупљи, што ће имати велики значај за будућу гинеколошку праксу, пре свега везану за интервенције које изускују претходну дилатацију грлића, као хистероскопија или киретажа.

Циљ: Основни циљ истраживања је доказивање да је отпор цервикалној дилатацији највећи у зони унутрашњег материчног ушћа, односно редефиниција унутрашњег ушћа грлића материце као сфинктера.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Грлић материце представља везу између материчне шупљине и вагине, те је тако, преко цервикалног канала, успостављена веза између спољашне средине и шупљине материце. Грлић материце комуницира са спољашњом средином преко спољашњег материчног ушћа, док је са материцом повезан преко унутрашњег материчног ушћа. Данфорт је још 1947. године доказао да 85% хистолошке грађе грлића материце чине везивна, колагена влакна. Ипак у односу на остале делове грлића материце, унутрашње матерично ушће има највећи садржај миофибрила и еластичних влакана. Миофибрилна влакна у зони унутрашњег ушћа материце сложена су хоризонтално и орјентисана тако да циркуларно окружују грлић. Није потврђено да мишићна влакна око унутрашњег материчног ушћа имају анатомску грађу сфинктера, али се сви функционални феномени унутрашњег материчног ушћа, посебно они везани за његову дилатацију, могу описати механизмом сфинктера.

Дилатација цервикалног канал је један од најчешћих интервенција у гинекологији. Различита патолошка стања ван трудноће, порођаји и прекиди трудноће су индикације за дилатацију грлића материце. Као метод цервикалне дилатације најчешће се користи механичка дилатација дилататорима по Хегару, при грлић материце трпи тешка оштећења. Осим механичке дилатације постоје и други методи, који подразумевају употребу осмотских (ламинарија) или фармаколошких преперата(простагландини), који су показали непрактичним и са бројним нежељеним ефектима.

Слободан Арсенијевић и сарадници су још 2002. године у праксу увели пнеуматски дилататор, који је 2006. године замењен хидрауличним дилататором, *Gynedil*- ом. *Gynedil* се показао много сигурнијим, а 2010. године Гордана Вукчевић и сарадници су упоредном анализом оштећења грлића материце после дилатације Хегаровим и хидрауличним дилататором и доказали да је *Gynedil* драстично мање штетан по ткиво. Нова метода је тако отворила пут другачијем приступу истраживања везаном за грлић материце и феномен његове дилатације.

2.7. Методе истраживања

А. Врста студије: Истраживање ће бити обављено по типу проспективне контролисане клиничке експерименталне студије. Дијагностички и терапијски приступ биће спроведен независно од ове студије, према важећим болничким протоколима и актуелним водичима добре клиничке праксе везаним за тему овог истраживања. Подаци ће се прикупљати и анализирати проспективно.

Б. Популација која се истражује : Укључује жене старосне доби од 18 до 40 година, које желе прекид трудноће до 10. недеље, на Гинеколошко акушерској клиници Клиничког центра у Крагујевцу, у периоду од маја до септембра 2013.

В. Узорковање: Критеријуми за укључење испитаница у студију су: године живота од 18-40, ултразвучно верификована витална једноплодна трудноћа, гестациона старост од 10 недеља и мање (одређена датумом последње менструације и потврђена ултразвучним прегледом), материца и грлић клиничким прегледом уредног налаза, одсуство материчних контракција и крварења из материце, грлић материце одржан целом дужином, спољашње ушће затворено.

Искључујући критеријуми за одабир испитаница су: знаци спонтаног побачаја (присуство крвављења из материце, материчне контракције са или без промена грлића материце), претходни покушај индукције побачаја или употреба средстава за сазревање грлића, вишеплодна трудноћа, присуство или сумња на септични побачај, податак о било каквој интервенцији на грлићу материце, аномалије материце и грлића.

Г. Инструменти

- Gynedil
- Nexus 6000 high pressure syringe pump
- Додирно осетљиви тензиометријски филмови

Д. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- ултразвучни налаз грлића материце (дужина, дебљина и ширина)
- варијабле везано за гинеколошку анамнезу испитаница: број порођаја, побачаја (укупни број, спонтани и намерни)
- старост у време менархе
- дужина трајања циклуса
- дужина трајања крварења током циклуса.

Зависне варијабле:

- разлика у отпору дилатацији између спољашњег и унутрашњег материчног ушћа.

Збуњујуће варијабле:

- старост испитаница
- социо-економски статус (запосленост, место живљења)
- лична и породична анамнеза

Б. Снага студије и величина узорка: Потребна величина узорка израчунавана је на основу разлике у отпору дилатацији између спољашњег и унутрашњег материчног ушћа. Пошто податке о овој варијабли нисмо имали у досадашњој литератури, урађена је пилот студија на 15 испитаница и на основу вредности отпора на спољашњем ушћу за горњу ($0,351 \pm 0,062$) и доњу траку ($0,318 \pm 0,065$), као и на основу вредности отпора на унутрашњем ушћу, такође мереном на горњој ($0,45 \pm 0,057$) и доњој траци ($0,413 \pm 0,060$) израчуната је потребна величина узорка од 40 испитаница, за ниво значајности $\alpha + 0,05$ и $1 - \beta$ од 80%.

Е. Статистичка обрада података: За статистичку анализу користићемо SPSS 18.0, где ћемо прво формирати базу на основу прикупљених података, а касније радити и њихову анализу. Од статистичких метода користићемо методе дескриптивне и аналитичке статистике. Код описа категоријалних обележја посматрања користићемо апсолутне и релативне бројеве, а код нумеричких обележја посматрања мере централне тенденције (аритметичку средину и медијану) и мере варијабилитета (стандардну девијацију, минималну и максималну вредност). За тестирање разлике у учесталости појављивања појединих категорија атрибутивних обележја посматрања, унутар посматране групе испитаница користићемо хи-квадрат тест-тест слагања. Поређење разлике у отпору између спољашњег и унутрашњег ушћа, ако докажемо нормалност његове расподеле, у односу на

поједине категорије атрибутивних обележја посматрања изводићемо коришћењем т-теста (у случају двокатегоријалног обележја посматрања) или једнофакторске анализе варијансе (код вишекатегоријалног обележја), односно *Mann Whitney* и *Kruskal Wallis*-овог тест, ако се посматрани исход понаша по типу расподеле различите од нормалне. Пирсоновим коефицијентом корелације испитиваће се повезаност појединих нумеричких обележја посматрања са посматраним исходом. За одређивање предиктора разлике у отпору дилатацији између спољашњег и унутрашњег материчног ушћа, користићемо мултиваријантну регресиону анализу.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће ово истраживање у потпуности разјаснити процес дилатације грлића материце и његову функцију у целини. Преко додирно осетљивих филмова очекујемо да ћемо доказати да је највећи отпор грлића у зони његовог унутрашњег ушћа, а уз помоћ обраде резулата мерења истовремено ћемо доказати да се унутрашње ушће, а са њим и читав грлић, понаша као сфинктер. Резултати клиничке студије ће омогућити лакше и безбедније приступање материчној дупљи, што ће имати велики значај за будућу гинеколошку праксу.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Дилатација грлића материце је насилна интервенција чији је циљ приступ материчној дупљи. У гинеколошкој пракси, дилатација грлића материце се најчешће користи пре аспирационе киретаже, иако се цервикална дилатација методолошки користи у низу дијагностичких и тераписјких процедура, као што су хистероскопија или ревизија материчне дупље. Разумевање процеса и понашања грлића током дилатације, као и мапирање зона највећег отпора грлића, могло би да има значајну улогу поједностављивању и смањењу ризика током наведене интервенције.

Циљ овог истраживања је доказивање да је отпор континуираној хидрауличној дилатацији материчног ушћа највећи у зони унутрашњег ушћа материце, и последично, анализом самог процеса дилатације редефиниција улоге грлића материце као сфинктера. Истраживање ће бити реализовано по типу проспективне контролисане клиничке експерименталне студије и спровешће се на 40 жена старосне доби од 18 до 40 година, које желе прекид трудноће до 10. недеље. Током сваког експеримента отпор који грлић пружа дилатацији биће регистрован помоћу додирно осетљивих тензиометријских филмова, који ће после мерења бити анализирани спектрофотометријски. Исто тако, понашање грлића материце ће бити документовано и приказано графиконима уз помоћ посебног софтвера.

Добијеним резултатима утврдиће се зоне највећег отпора цервикалној дилатацији као и понашање грлића током дилатације. Тиме би се дао додатни допринос до сада спроведеним испитивањима, што би омогућило примену нове методе за сигурну и лаку цервикалну дилатацију.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Александар Живановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област Гинекологија и акушерство.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **проф. др Александар Живановић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Гинекологија и акушерство.

2. **проф. др Бранислав Јеремић**, члан, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

3. **проф. др Ненад Филиповић**, члан, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

4. **доц. др Биљана Миличић**, члан, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, ужа научна област Статистика и информатика.

5. **проф. др Ирена Танасковић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хистологија и ембриологија.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова **др Петар Арсенијевић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се анализира разлика отпору који ствара унутрашње матерично ушће и други делови грлића током континуиране хидрауличне дилатације.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од научног и практичног значаја у циљу разјашњења процеса цервикалне дилатације, утврђивање разлике у отпору у различитим деловима грлића, као и редефинисања унутрашњег ушћа материце.

4. Комисија предлаже Наставно научног већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Петра Арсенијевића** под називом: „**Мерење и анализа отпора унутрашњег материчног ушћа континуираној балон дилатацији**“ и одобри њену израду.

проф. др Александар Живановић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Гинекологија и акушерство.

проф. др Бранислав Јерemiћ, члан, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

проф. др Ненад Филиповић, члан, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу.

доц. др Биљана Миличић, члан, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, ужа научна област Статистика и информатика.

проф. др Ирена Танасковић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хистологија и ембриологија.

У Крагујевцу, _____2013.год.