

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО: 30.05.19			
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
05	6923/3-3		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-385/31 од 14.05.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Давора Зоричића** под називом:

„Primena trodimanzionalnog ultrazvuka u diferencijaciji anomalija maternice Mullerovog tipa“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, председник;
2. **Проф. др Јанко Ђурић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;
3. **Проф. др Ана Митровић Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Давор Зоричић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Давор Зоричић је рођен 17.08.1962. године у Пули, Република Хрватска. У периоду од 1982.-1987. завршио је Медицински факултет Свеучилишта у Загребу, а 1996. специјализацију из гинекологије и опстетриције на Клиници за женске болести и породе, КБЦ Загреб. Од 2015. године је асистент на катедри гинекологије и опстетриције Медицинског факултета у Осијеку. Члан је више струковних удружења и похађао је више стручних едукација.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Primena trodimanzionalnog ultrazvuka u diferencijaciji anomalija maternice Mullerovog tipa“

Предмет: Испитивање могућности употребе тродимензионалног ултразвука у диференцијацији и дијагностиковању анормалија Müller-овог типа.

Хипотезе:

1. Не постоји статистички значајна разлика између учесталости анормалија материце Müller-овог типа у популацији субфертилних жена у односу на контролну групу.
2. Постоји статистички значајна разлика између учесталости анормалија материце у односу на контролну групу
3. Не постоји статистички значајна разлика између учесталости благог аркуатног облика материце у популацији субфертилних жена у односу на контролну групу
4. Постоји статистички значајна разлика између учесталости благог аркуатног облика у односу на контролну групу.
5. Постоје статистички значајне разлике у димензијама и облику шупљине материшта нулипара у односу на плурипаре

6. Не постоје статистички значајне разлике у димензијама и облику шупљине материшта нулипара у односу на плурипаре

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Давор Зоричић, је објавио 1 рад у целости у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Zoričić DI**, Despot AL, Tikvica Luetić ALj, Belci DL, Bečić DI, Protrka ZM, Arsenijević PS, Dimitrijević AB. Three-dimensional reconstructed coronal plane in detection and differentiation of congenital uterine malformations. Clin Exp Obstet Gynecol. 2018; doi: 10.12891/ceog4030.2018. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Конгениталне малформације утеруса настају током ембрионалног развоја као резултат поремећаја приликом формирања, спајања или ресорпције Милерових канала. У бројним до сада спроведеним студијама преваленција анормалија Милеровог типа забележена је у врло широком распону од 0,06% до чак 38% жена, што је резултат различитих дијагностичких метода и система класификације који примењују поједини аутори. У рутинској клиничкој пракси конгениталне анормалије репродуктивног тракта до недавно су се класифицирале на основу три система од којих је најчешће примењиван систем Америчког друштва за фертилитет (*American Fertility Society - AFS*), данас Америчког друштва за репродуктивну медицину (*American Society of Reproductive Medicine*). Према ове класификације до неке мере омогућују стандардизацију и поређење резултата студија лечења и репродуктивних исхода, оне имају озбиљних недостатака у погледу критеријума и метода којих се треба држати приликом утврђивања појединих анормалија.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду значај инфертилитета у савременом друштву, потребно је развијати поуздане, а једноставне дијагностичке процедуре којима би се дијагностиковале

евентуалне аномалије женског репродуктивног тракта. Значај истраживања се огледа у анализи примене методе тродимензионалног трансвагиналног ултразвука у дијагностиковању аномалија Милеровог типа.

Циљеви овог истраживања су:

1. Утврдити фреквенцију и типове конгениталних аномалија материца помоћу 3D тродимензионалног трансвагиналног ултразвука у групи субфертилних жена и упоредити их са контролном групом;
2. Утврдити фреквенцију благог аркуатног облика материце (избочење $>10\%$ и $<20\%$ интертубарног размака) у субфертилних жена и упоредити је са контролном групом;
3. Испитати разлике у димензијама и облику материшта нулипара у односу на плурипаре.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Тачна дијагноза и диференцијација утериних аномалија од велике је клиничке важности јер се ризици неплодности и/или компликација трудноће, а самим тим и начини лечења знатно разликују, нпр. код аркуатне, септиране и двороге материце. У клиничкој пракси у том се погледу често јављају недоумице због недостатка јединствене номенклатуре и прецизних и широко прихваћених критеријума, упркос томе што више радова упућује на важност објективног и прецизног мерења анатомије материце. Све у свему, присутне су велике разлике у разликовању појединих аномалија материце и одређивању шта је конгенитална малформација, а што анатомска варијација која не би требало да утиче на здравље и плодност жене. Тако, на пример, у погледу аркуатног утеруса нема тачно утврђеног критеријума којим би се одредила разлика између благог фундалног избочења миометрија у материште које може бити физиолошко и аномалије материце аркуатног типа које утиче на плодност жене. У пракси се најчешће полази од мишљења да избочење фундалног миометријума у шупљину материце утврђено на основу хистеросалпингографије или ултразвука које не прелази 10% размака између тубарних ушћа не би требало имати утјецаја на плодност жене, међутим постоје назнаке да би и знатно веће избочење ($>10\%$ и $<20\%$ интертубарног размака) могло бити физиолошка варијација. Прецизни критеријуми у дијагностици ових аномалија од посебне су важности узме ли се у обзир могућност

хирушког лечења (хистероскопска ресекција фундалног избочења) коју би ваљало предузети код анормалија, али и свакако избећи код физиолошких варијација. Недостаци у стандардизацији и класификацији утериних анормалија навели су ESHRE (*European Society of Human Reproduction*) и ESGE (*European Society for Gynaecological Endoscopy*) да формира радну групи CONUTA (*CONgenital Uterine Anomalies*) која је крајем 2013. године предложила нови, клинички оријентисан систем класификације заснован на анатомији који би требало да послужи као основа за дијагнозу и лечење анормалија женског гениталног тракта. Ваља нагласити да и та, најновија класификација не прецизира која би се дијагностичка метода требало користити у ту сврху, премда све већи број радова који упућују на вредност 3D ултразвука у том погледу.

Метода тродимензионалног трансвагиналног ултразвука има значајне предности у односу на оне до сада коришћене, па услед тога има потенцијал да постане стандард у дијагностиковању анормалија Милеровог типа. Разлог за то је чињеница да је помоћу 3D реконструкције короналног пресека материце могуће симултано анализирати облик шупљине материце и спољну контуру утеруса. Важно је нагласити и то да је 3D ултразвук неинвазивна техника која не изискује увођење контраста у материште и повећање интралуминарног притиска као што је то случај код хистероскопије или хистеросалпингографије. Пред тога, уколико се користе новије технологије обраде слике као што су *OmniView* и *VCI (Volume contrast imaging)*, подаци о облику и димензијама материчне шупљине добијени 3D ултразвуком требало би да буду подједнако поуздани као и подаци добијени магнетном резонанцом која је знатно скупља и теже доступна. На тим поставкама заснована је и идеја овог истраживања чији ће резултати показати стандардне вредности геометрије материце у популацији здравих жена и њихово разликовање у односу на анормалије Милеровог типа.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка проспективна нерандомизирана студија којом ће се помоћу 3D ултразвука утврдити учесталост и особине анормалија материце Милеровог типа код субфертилних жена у односу на контролну групу.

2.7.2. Популација која се истражује

Испитивање би обухватило жене у репродуктивном добу (17-49 година) подељене у двије групе. Прву групу од 100 испитаница сачињавале би пацијенткиње упућене у терцијарни клинички центар КБЦ Загреб ради евалуације и лечења субфертилитета. А друга група од 200 испитаница била би контролна и чиниле би је пацијенткиње опште гинеколошке популације Опште болнице у Пули.

Критеријуми за искључење биле би све околности које би могле мењати величину и облик материце (трудноћа, миоми и друге неоплазме, аденомиоза, IUD, претходне операције материце, итд.) Истраживање је одобрио етичк комитет, а пацијенткињама укљученим у студију детаљно ће се објаснити разлози и циљеви истраживања.

2.7.3. Узорковање

Пацијенткиње ће бити прегледане помоћу *GE Voluson E8* уређаја и волуметријске вагиналне сонде 4-9 MHz. Сваки преглед започиње детаљним 2D приказом положаја, величине и морфолошких обележја утеруса и аднекса након чега је материца позиционирана у сагиталној равнини тако да обухвата 50-75% површине екрана. Након постављања 3D оквира тако да обухвата целу материцу скенира се просторни снимак максималне резолуције уз ширину волумног обухвата од 120 степени. Снимци материце похрањују се на тврди диск ултразвучног апарата, а мерења ће бити обављана накнадно како не би продужавали време прегледа. Након преузимања из архиве уређаја просторни снимци материце подешавају се у три димензије на начин да се добије коронални пресек са симултаним приказом унутрашњег ушћа и оба тубарна ушћа, као и спољне контуре материце. Током реконструкције короналног пресека користе се и *Volume contrast imaging (VCI)*, техника којом се прецизно приказује спољна и унутрашња контура материце, као и *OmniView* метода која омогућава виртуелно поравнавање иначе готово увек мање или више закривљене линије шупљине материце, што је посебно важно када је потребно тачно измерити дужину материшта и његове пропорције.

Код сваке пацијенткиње мериће се шест параметара који одређују облик и величине материце које су важне у одређивању аномалија Милеровог типа:

1. дужина шупљине материце од унутрашњег цервикалног ушћа до фундуса,

2. размак између тубарних ушћа,
3. дебљина фундалног миометријума,
4. дубина фундалног конкавитета у односу на интестиналну линију,
5. дебљина латералног конкавитета у односу на линију између унутрашњег цервикалног ушћа и ипсилатералног тубарног ушћа
6. однос дужине корпуса и дужине цервикса.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле:

1. Присуство аномалија материце Милеровиг типа, одређује се на основу ЕСХРЕ/ЕСГЕ класификације уз додатне критеријуме за аркуатни утерус

Зависне варијабле:

1. Дужина шупљине материце од унутрашњег ушћа до фундуса, нумеричка варијабла
2. Размак између тубарних ушћа, нумеричка варијабла
3. Дебљина фундалног миометрија, нумеричка варијабла
4. Дебљина фундалног конкавитета ендометријума, нумеричка варијабла
5. Дебљина латералног конкавитета ендометријума, нумеричка варијабла
6. Однос дужине корпуса и дужине цервикса, нумеричка варијабла

Збуњујуће варијабле:

1. Паритет
2. Број спонтаних побачаја
3. Доб

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната на основу података о вредностима дужине материце, дужине цервикса, дебљине фундалног миометријума, дубине фундалног конкавитета у односу на интересалну линију у популацији нулипара и плурпара, публикованих у студијама сличног дизајна. Студијски узорак је израчунат узимајући алфа као 0,05 и снагу студије од 0.8 за *Student*-ов *t* тест (два независна узорка) поредећи групе у оба смера међу собом, према статистичком програму G*Power3. На основу претпоставке која захтева највећи узорак, односно очекиване најмање разлике у испитиваним параметрима (однос

дужине корпуса и дужине цервикса изражен у mm) између експерименталних контролних група, утврђен је број жена према групама и он износи 100 за сваку од група. Овакав студијски узорак претпоставља утврђивање статистички значајне разлике (*Student*-ов *t* тест за два независна узорка или *Mann-Whitney* тестом) између две групе испитаница са снагом студије $\geq 80\%$.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата користиће се комерцијални програмски пакет SPSS верзија 13. Примениће се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе независних узорака. Параметријски подаци поредиће се помоћу неупареног *Student*-овог *t* теста, а *Pearsonov* χ^2 тест користиће се за поређење релативних пропорција непараметријских варијабли. Ниво статистичке значајности утврдиће за разлику $p < 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се већа преваленција анормалија материце у групи субфертилних пацијенткиња у односу на контролну популацију. Надаље, резултати мерења геометрије материце код жена контролне популације и њихово поређење у односу на субфертилне пацијенткиње омогућиће разликовање анормалија материце од физиолошких варијација (аркуатни утерус). Надаље, утврдиће се и утицај паритета на облик и димензије материце. Будући да је благи аркуатни облик материце физиолошка варијација (за разлику од анормалије аркуатног односно септираног утеруса где је оправдана хируршка ресекција фундалног избочења миометријума), очекује се да подаци добијени овим истраживањем буду од користи клиничарима приликом евалуације појединих анормалија и планирању њиховог лечења.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

На основу короналног пресека добијеног помоћу тродимензионалног трансвагиналног ултразвука могућа је тачна детекција и диференцијација конгениталних анормалија материце и то на брз и неинвазиван начин те јој из тих разлога треба дати предност у односу на инвазивне технике и методе засноване на субјективној процени. Ова студија

trebalo би да потврди могућности 3D ултразвука као методе евалуације инфертилних пацијенткиња, међутим, резултати овог истраживања могли би указати и на оправданост његове примене и у популацији асимптоматских жена будући да се неке аномалије, као што је парцијални септум, могу лечити и при него што наступе репродуктивне потешкоће.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Александра Димитријевић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*.

Проф. др Александра Димитријевић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Александре Димитријевић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Protrka Z, Arsenijevic P, Jovic N, Zivanovic S, Djuric J, **Dimitrijevic A**. A case of uterine torsion in term pregnancy associated with placental abruption and intrauterine fetal demise. Clin Exp Obstet Gyn. 2016; XLV (2): 287-289
2. Protrka Z, **Dimitrijevic A**, Kastratovic T, Djuric J, Arsenijevic P, Novakovic T, Milosavljevic MZ. Prenatally diagnosed omphalocele at 11 weeks gestation – a case report. Central European Journal of Medicine. 2013; 8(4):431-433
3. Protrka Z, Arsenijevic S, **Dimitrijevic A**, Mitrovic S, Stankovic V, Milosavljevic M, Kastratovic T, Djuric J. Co-overexpression of bcl-2 and c-myc in uterine cervix carcinomas and premalignant lesions. European Journal of Histochemistry. 2011; 55:e8.
4. Đurić J, Arsenijević S, Banković D, Protrka Z, Šorak M, **Dimitrijević A**, Živanović A. Karlična prezentacija u terminu: carski rez ili vaginalni porođaj? Srp Arh Celok Lek. 2011;139(3-4):155-160.
5. Zivanovic A, **Dimitrijevic A**, Kastratovic T, Djuric J, Stankovic V, Tanaskovic I. Ovarian endometroid adenocarcinoma in pregnancy. Vojnosanit Pregl. 2011; 68(2):181–184.

6. Sedlar S, Jokić Z, **Dimitrijević A**, Živanović A. Zbrinjavanje operativne rane na materici posle laparoskopske miomentomije. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(11-12):647-652.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Хумана репродукција и развој

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, председник;
2. **Проф. др Јанко Ђурић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан;
3. **Проф. др Ана Митровић Јовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

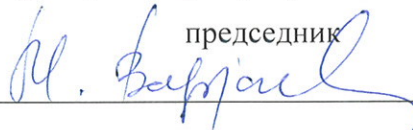
На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Давор Зоричић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Давора Зоричића, уз корекцију наслова, тако да гласи: **“Primena trodimanzionalnog ultrazvuka u diferencijaciji anomalija maternice Müller-ovog tipa”** и одобри њену израду.

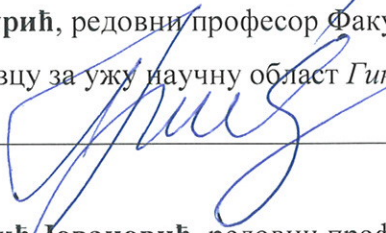
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*,

председник



Проф. др Јанко Ђурић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан



Проф. др Ана Митровић Јовановић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Гинекологија и акушерство*, члан



У Крагујевцу, 17.05.2019. године