

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ КРАГУЈЕВАЦ  
ИЗБОРНОМ ВЕЋУ**

Предмет: ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ НАУЧНЕ  
ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

**1. Одлука Изборног већа**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2549/3-3 од 14.04.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Бранка Кошевића под називом: **"Уродинамске карактеристике и разлике модификоване у односу на стандардне ортотопне илеалне необешике"**

На основу одлуке Изборног већа, предложена је трочлана комисија у саставу:

1. Проф.др Љубиша Аћимовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научна област хирургија, председник
2. Доц.др Мирослав Стојадиновић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научна област хирургија, члан
3. Проф.др Милан Ђокић, редовни професор Медицинском факултету Универзитета у Београду за ужу научна област хирургија, члан

**2. Извештај комисије о подобности теме**

**2.1 Биографија кандидата**

Др Бранко Кошевић, рођен је 1967. године у Руми. Основну школу започиње у Великој Британији а завршава у Београду где завршава и средњу школу. Дипломирао на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1995. По обављању лекарског стажа и полагања стручног испита, добија специјализацију из урологије на Војномедицинској Академији у Београду 1997. Специјалистички стаж обавља на Клиници за урологију ВМА као и на Институту за Урологију и Нефрологију Клиничког Центра Србије. Специјалистички испит полаже 2002. године са одличним успехом. Од 2002.године је санитетски официр Војске Србије на служби у ВМА.

Др Бранко Кошевић стручно се усавршавао у више еминентних центара сертификованих од стране ЕБУ ( Европског борда уролога). На стручном усавршавању из области уродинамике, функционалне и реконструктивне урологије у Royal Hallamshire Hospital „Sheffield код Prof Christopher Chapple-a, потпредседника ЕАУ, био је 2007.године. Учествовао је на Master class ESU and Cornet Medical school Salzburg, као и првом Master class in female reconstructive and functional urology, Nica „Француска 2008. године. На стручном усавршавању из женске урологије и клиничке примене уродинамских процедура код Prof H.Van Popel и Prof Dirk De Ridder-a у болници Gasthuisberg, KUL Leuven „Белгија, био је 2010.године. Једини уролог у Србији поседује европски сертификат из уродинамике. Члан је више домаћих и међународних удужења: СЛД-а, Удружења уролога Србије, Европског удружења уролога ( ЕАУ). Објавио више радова на домаћим и међународним скуповима као и у националним и интернационалним стручним часописима.

Ожењен,отац је два сина. Говори српски и енглески језик.

Др Бранко Кошевић, специјалиста урологије , запослен је у Клиници за урологију Војномедицинске Академије у Београду.

Докторске академске студије уписао је школске 2008/09 на Медицинском факултету у Крагујевцу где припрема и одбрану докторске дисертације.

## **2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов: "Уродинамске карактеристике и разлике модификоване у односу на стандардне ортотопне илеалне необешике"**

**Предмет:** Утврдити уродинамске карактеристике модификоване ортотопне илеалне необешике и предности њене функције у односу на стандардне ортотопне илеалне необешике, креираних након радикалних цистектомија код пацијената са инвазивним карциномом бешике.

**Хипотезе докторске тезе:** Илеални ортотопни " pouch " креираним модификованом техником, по својим уродинамским параметрима добијених уродинамским је више сличан нормалној бешици у односу на илеални ортотопни " pouch " креиран стандардном *Camey II* техником. Како не постоје јасни уродинамски параметри карактеристични за илеални ортотопни " pouch ", хипотеза је да су ови параметри приближни вредностима нормалне бешике а који износе:

- просечни интравезикални притисак је 20 cm H<sub>2</sub>O,
- вредности између просечног и максималног не би требало да буду веће од 10 cm H<sub>2</sub>O,
- Цистометријски капацитет је 380-580ml,
- Фреквенција мокрења је < 8 пута,
- Максимални и просечни проток мокрења има полних и старосних разлика те се врши упоређење по табелама. Вредности максималних притисака затварање уретре код мушкараца је од 71-79 cm H<sub>2</sub>O а код жена од 65-90 cm H<sub>2</sub>O.

### 2.3 Подобност кандидата

Кандидат је уписао академске докторске студије Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2008. године на изборном подручју - клиничка и експериментална хирургија.

Кандидат је положио усмени докторски испит и има објављено више радова као аутор и коаутор и то 2 рада у часопису са СЦИ листе (M23), 2 рада у националним часописима (M51) и 8 радова саопштених на међународном скупу штампано у изводу (M34), чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

#### За извештај је релевантан рад у часопису међународног значаја (M23):

1. **Бранко Кошевић**, Предраг Алексић, Новак Миловић, Владимир Банчевић, Душица Стаменковић, Ивица Николић, Мирко Јовановић, Радован Милошрвић. Urodynamic characteristics of the modified orthotopic ileal neobladder. *Vojnosanitetski Pregled* (in press – потврда од 10.06.2011. године да је рад прихваћен за штампу и да ће бити објављен у *Vojnosanit Pregl* 2012, March, vol. 69, No. 3, pp. .... ) M23= 3 бода

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Тумор мокраћне бешике представља један од најчешћих тумора уrogenиталног тракта. Епидемиолошки гледајући чешћи је код мушкараца него код жена (3:1). По инциденци у мушкој популацији је на четвртном месту свих малигнома али по преваленци у мушкој популацији средњих година и старијих је на другом месту. Код жена је на осмом месту свих малигнома. Патохистолошки разликујемо :карциноме прелазног епитела ( више од 90%), планоцелуларни карцином ( географски различита дистрибуција 3-7%) и аденокарцином (<од 2% ).

У пракси карциноми прелазног епитела (ТЦЦ) се јавља у два основна облика: low grade суперфицијални као и high grade инвазивни карциноми.

Радикална цистектомија представља методу избора лечења мишићно инвазивног орган ограниченог тумора мокраћне бешике (T2-T4, N0-Nx). Петогодишње преживљавање након радикалне цистектомије због орган ограниченог мишићно инвазивног карцинома мокраћне бешике је између 70-80%. Морталитет због радикалне цистектомије је око 2%. Радикална цистектомије захтева да се на неки начин обезбеди деривација урина. Деривације урина могу бити : инконтинентне и континентне.

Континентне деривације подразумевају прављење резервоара за урин који ће омогућити континенцију урина, вољно пражњење. Континентне деривације урина могу бити хетеротопне (кутане континентне деривације) и ортотопне (" pouch " eng. – необешика, резервоар).

Самеу је 1957 године употребио илеум " pouch " а потом су Studer и Hautmann (1984 године) почели своје илеалне " pouch "-е. Од тада долази до

значајног пораста употребе ортотопних деривација која превазилази све претходне облике деривације урина.

Самеу II континентна ортопопна деривација урина подразумева креирање цревне необешике детубулизацијом дела терминалног илеума у дужини 55- 65 цм, постављеном у облику слова " U ". Studer i Hautmann су описали технику креирања илеалног " pouch "- а употребом детубуларизованог сегмента илеума у дужини од 60-70цм (Studer "U" а Hautmann "W" облика). Hinman је објаснио смисао детубулизације црева. Детубулизација је неопходна да би се избегли перисталтички таласи црева, при чему се са једним пресавијањем црева ставара цилиндрична структура која удвостручењем радијуса удвостручава запремину. Поновним пресавијањем запремина се увећава 4 пута. Детубулизацијом се не мења само капацитет већ и интралуминални притисак као и притисак на зид црева. При овим техникама добијени резултати у капацитету и интралуменском притиску последица су Laplace-овог закона ( интралуминални притисак = притисак на зид црева/ радијус лумена.  $P = T/r$ ). Клинички значај Laplace-овог закона је да креирањем сферичног резервоара од сегмента црева постиже да се капацитет резервоара повећава квадратом његовог радијуса (  $V = r^2 \times \pi \times h$  ). Што је већи радијус резервоара мањи је интралуминални притисак.

Уродинамско испитивање подразумева уролошке функционалне и дијагностичке процедуре превасходно доњег уринарног тракта. Њима се објективизира стање доњег уринарног тракта. Пошто ортотопни илеални " pouch " по својим карактеристикама имитира нормалну бешику, исте функционалне и дијагностичке процедуре могу да се користе и за евалуацију илеалног " pouch "- а.

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

**Циљ.** Циљ студије је да се упоређивањем уродинамских параметара " pouch "-а креираних модификованом техником и " pouch "-а креираних стандардним техникама, одреде специфичности модификоване технике као и опредељујући фактори који опредељују ову процедуру као златни сатндард за формирање необешике након радикалне цистектомије. Из основног циља проистичу следећа истраживачка питања:

1. Упоредити цистометријски одређене капацитете модификованог и стандардног " pouch "-а.
2. Упоредити просечне и максималне интралуминалне притиске модификованог и стандардног " pouch "-а.
3. Упоредити урофлометријске вредности просечног и максималног протока урина при мокрењу код модификованог и стандардног " pouch "- а.
4. Упоредити вредности максималног притиска затварања уретре, функционалне зоне континенције добијене профилометријом притисака уретре код модификованог и стандардног " pouch "- а.
5. Упоредити вредности резидуалног волумена урина код модификованог и стандардног " pouch "- а .

**Значај:** Предложена тема је из области онколошке реконструктивне хирургије уринарног система и третира актуелну, изузетно значајну проблематику у вези модалитета лечења мишићно инвазивног орган ограниченог тумора мокраћне бешике (T2-T4, N0-Nx). Тумор мокраћне бешике представља један од најчешћих тумора урогениталног тракта. Епидемиолошки гледајући чешћи је код мушкараца него код жена (3:1). По инциденци у мушкој популацији је на четвртном месту свих малигнома али по преваленци у мушкој популацији средњих година и старијих је на другом месту. Код жена је на осмом месту свих малигнома.

Радикална цистектомија представља методу избора лечења мишићно инвазивног орган ограниченог тумора мокраћне бешике (T2-T4, N0-Nx). Петогодишње преживљавање након радикалне цистектомије због орган ограниченог мишићно инвазивног карцинома мокраћне бешике је између 70-80%. Морталитет због радикалне цистектомије је око 2%. Радикална цистектомије захтева да се на неки начин обезбеди деривација урина. Деривације урина могу бити : инконтинентне и континентне.

Континентне деривације подразумевају прављење резервоара за урин који ће омогућити континенцију урина, вољно пражњење. Континентне деривације урина могу бити хетеротопне (кутане континентне деривације) и ортотопне (" pouch " eng. – необешика, резервоар).

Самеу је 1957 године употребио илеум " pouch " а потом су Studer и Hautmann (1984 године) почели своје илеалне " pouch "-е. Од тада долази до значајног пораста употребе ортотопних деривација која превазилази све претходне облике деривације урина и испуњавају један од значајаних задатака онколошке хирургије уринарног тракта, односно омогућавају квалитетан живот болеснику оболелом од карцинома ове локализације.

## **2.6 Веза са досадашњим истраживањима**

Оригинална Sameu II техника континентне ортотопне деривације урина подразумева креирање цревне необешике детубулизацијом дела терминалног илеума у дужини 55- 65 цм, постављеном у облику слова " U ". Studer и Hautmann су описали технику креирања илеалног " pouch "- а употребом детубуларизованог сегмента илеума у дужини од 60-70цм (Studer "U" а Hautmann "W" облика). Hinman је објаснио смисао детубулизације црева. Детубулизација је неопходна да би се избегли перисталтички таласи црева, при чему се са једним пресавијањем црева ставара цилиндрична структура која удвостручењем радијуса удвостручава запремину. Поновним пресавијањем запремина се увећава 4 пута. Детубулизацијом се не мења само капацитет већ и интралуминални притисак као и притисак на зид црева. При овим техникама добијени резултати у капацитету и интралуменском притиску последица су Laplace-овог закона ( интралуминални притисак = притисак на зид црева/ радијус лумена.  $P = T/r$ ). Клинички значај Laplace-овог закона је да креирањем сферичног резервоара од сегмента црева постиже да се капацитет резервоара повећава квадратом његовог радијуса (  $V = r^2 \times \pi \times h$  ). Што је већи радијус резервоара мањи је интралуминални притисак.

Међутим делови интестиналног тракта који се користе за креирање необешике, нису идеална замена за мокраћну бешику. Цревна необешика ресорбује

у одређеном степену урин са којим је у контакту при чему степен ове ресорпције зависи од површине цревне слузнице тј. од дужине цревног сегмента употребљеног за креирање необешике, капацитета необешике, дужине трајања контакта урина и цревне слузнице необешике на коју утичу фреквенција мокрења и постојање резидуалног урина. Током времена долази до повећања капацитета необешике 4-8 пута и раста запремине резидуалног урина, који представља подлогу за развој уринарне инфекције, калкулозе необешике и тегоба везаних за мокрење. Као последица апсорпције амонијум-хлорида и губитка бикарбоната долази до развоја хиперхлоремичке ацидозе, а по доступној литератури она се јавља у око 50% пацијената, и често захтева оралну надокнаду бикарбоната. У зависности од степена ацидозе, може доћи и до мобилизације калцијума из костију што утиче и на поремећаје вредности парат хормона.

Упоредивањем уродинамских параметара " pouch "-а креираних модификованом техником и " pouch "-а креираних стандардним техникама могу се одредити специфичности модификоване технике као и опредељујући фактори који опредељују ову процедуру као златни стандард за формирање необешике након радикалне цистектомије.

## 2.7. Методе истраживања

Студија је конципирана као клиничка ретроспективна студија која због броја пацијената и потребе за дуготрјним клиничким праћењем поприма и одлике проспективне студије.

У студију су укључени пацијенти оба пола и различитих старостних група оперисани због карцинома бешике код којих је примењена радикалном цистектомијом са ортотопном деривацијом урина илеалним " pouch "-ом учињена стандардном и модификованом техником и који су хоспитално или амбулантно праћени у Клиници за урологију Војномедицинске академије у Београду у периоду од 2003. године до 2010. године.

Користећи податке објављених од стране Nesrallah-а и сарадника примењена на ову студију а узимајући за у раду коефицијент  $\alpha = 0.05$  и  $\beta = 0.2$  и вредност снаге студије од 80% примењено на параметре капацитета " pouch "-а утврђено је да минимални број пацијената по групи 25.

У студији ће бити формиране две групе пацијената:

А. Контролна група - 37 пацијената којима је креирана необешика по стандардним хируршким техникама (*Studer, Hautmann, Camey II*) употребом илеалног сегмента у дужини од 50-70 цм. Сферни облик необешике се постиже формирањем илеалне плоче у виду слова „V“. Уретери се инплантирају у необешику антирефлуксним или директним техникама анстомозирања, а уретра сутурира са артефицијално направљеним отвором при дну необешике са 5-7 шавова.

Б. Експериментална групу - 43 пацијената је необешика креирана по модификованој *Camey II* техници употребом краћег илеалног сегмента у дужини од 25-35 цм.

У обе групе одредиће се параметри добијени уродинамским испитивањем. Примениће се неинвазивна и инвазивна уродинамске испитивања.

Неинвазивне процедуре које се примењују су: дневник мокрења, табела односа учесталости мокрења и запремине измокреног урина ( frequency/volume chart ), uroflow односно цистодинамограм.

Инвазивне уродинамске процедуре које се користе у овој студији су: водена цистометрија и профилометрија уретралних притисака ( UPP ).

На основу доступних литературних података за стандардно креиране " pouch "- е не постоје стандарне вредности из више разлога. Како уродинамске процедуре саме по себи нису стандардне у праћењу и евалуацији пацијената са " pouch "-ем након радикалне цистектомије, добијени резултати могу се поредити са стандардним вредностима за нормалну бешику:

- просечни интравезикални притисак је 20 cm H<sub>2</sub>O.
- вредности између просечног и максималног неби требало да буду већи од 10 cm H<sub>2</sub>O.
- Цистометријски капацитет нормалне бешике 380-580ml.
- Фреквенција мокрења < 8 пута.
- Максимални и просечни проток мокрења има полних и старосних разлика те се врши упоређење по табелама. Вредности максималних притисака затварање уретре код мушкараца је од 71-79 cm H<sub>2</sub>O а код жена од 65-90 cm H<sub>2</sub>O.

Уродинамска испитивања ће се спроводити коришћењем апарата Medtronic Duet Encompass. При воденој цистометрији користиће се дволуменски трансуретралних катетер СН 8 ( којим се континуирано мери интралуминални притисак при пуњењу " pouch "- а ), катетер за мерење интраабдоминалног притиска СН 12 као и стерилни раствор 0.9% NaCl. као и трансдјусери са интравезикални и интраабдоминални притисак. При УПП ће се користити трансуретрални дволуменски катетер СН 8 , "puller" ( справа која континуираном брзином повлачи катетер 2мм/ с ) као и "transducer" ( справа која промене притиска на мембрани претвара у електрични сигнал ) за интравезикални притисак, интраабдоминални притисак и профилометрију притисака уретре. Промене притиска у катетерима се преносе до "transducer" –а где се промене притиска на мембрани претвара у електрични сигнал који је преноси до рачунара који потом оставља графички приказ и обрађује податке и даје бројчане резултате тражених параметара.

Уродинамски параметри који ће се одређивати су:

- цистометријски одређени капацитет " pouch "- а,
- максимални и просечни интралуминални притисак " pouch "- а,
- фреквенција мокрења током 24 сата,
- притисак при цистометријско капацитету " pouch "- а,
- просечни проток мокрења (Q ave),
- максимални проток мокрења (Q max),
- вредности максималног притиска затварања уретре,
- функционална дужина зоне континенције

- резидулани волумен урина ( PVR ).

Код инвазивних уродинамских процедура препоручује се профилактичка антибиотска терапија.

Уродинамско испитивање ће бити спроведено у временским интервалима од просечно 3 , 6 и 12 месеци након учињене радикалне цистектомије са ортотопном деривацијом илеалним " pouch "- ом. Ови интервали су изабрани због могућностима праћења промене запремине односно капацитета " pouch "- а.

*Критеријуми против избора пацијената за студију су:*

1. пацијенти са пратећим коморбидим стањима као што су дијабетес, генерализована атеросклероза коа и другим системским болестима који могу утицати на резултате и интерпретацију истих.
2. пацијенти који се нису јављали на контролне прегледе у адекватном временском року или се нису уопште одазивали на контролне прегледе.

Сви пацијенти код којих је креиран илеални " pouch " модификованом техником су оперисани од стране исте хирушке групе, док друга група пацијената код којих је креиран илеални " pouch " стандарним техникама је укључивао рад друге хирушке групе.

Извор потребних података ће бити историје болести, оперативне листе и извештаји са временски предвиђених контрола, као и подаци добијени анализом упитника и одлука онколошког конзилијума.

## **Статистичка обрада**

Сви подаци који буду разматрани из базе података студије биће обрађивани методама дескриптивне статистике са провером хипотезе параметарским и непараметарским тестовима. Добијени подаци ће се приказати табеларно, графички и текстуално. Статистичка значајност ће бити проверавана Колмогоров Смирнов тест,  $\chi^2$  тестом, Студентовим Т тестом и у случају потребе и другим тестовима.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Студија би требала да на основу уродинамских параметара добијених уродинамским испитивањем илеалног ортотопног " pouch " –а креираним модификованом и стандарним техникама покаже предност уродинамских карактеристика модификованог илеалног " pouch "-а . Истовремено се показује значај уродинамских испитивања као незаобилазних дијагностичких процедура у процени квалитета креираних илеалних " pouch " –а.



## 2.9 Оквирни садржај дисертације

Упоређивањем уродинамских параметара " pouch "-а креираних модификованом техником и " pouch "-а креираних стандардним техникама, одредити специфичности модификоване технике као и опредељујући фактори који опредељују ову процедуру као златни стандард за формирање необешике након радикалне цистектомије.

## 2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област хирургија.

## 2.11 Научна област чланова комисије

- Проф.др Љубиша Аћимовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научна област хирургија, председник
- Доц.др Мирослав Стојадиновић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научна област хирургија, члан
- Проф.др Милан Ђокић, редовни професор Медицинском факултету Универзитета у Београду за ужу научна област хирургија, члан

## Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат др Бранко Кошевић испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и приказује оправданост модификације илеалне необешике након радикалне цистектомије са циљем смањења компликација и побољшања функционалних и метаболичких карактеристика истих.
3. Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског Факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Бранка Кошевића под називом "**Уродинамске карактеристике и разлике модификоване у односу на стандардне ортотопне илеалне необешике**" утврди предлог и такву одлуку проследи Стручном већу Универзитета на даљи поступак.

**Чланови Комисије:**

Проф. др Љубиша Аћимовић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област хирургија - председник

---

Доц.др Мирослав Стојадиновић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област хирургија, члан

---

Проф.др Милан Ђокић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, ужа научна област хирургија, члан

---

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_