

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО	29.8.17	
Оргел	Број	Својерасност
05	9465/1-1	

### 1. Одлука већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број 01-8230/3-1 од 12.07.2017.године а на седници одржаној 13.07.2017.г. именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме и испуњености кандидата Др Милана Пауновића на изради докторске дисертације под насловом:

„Анализа предности и недостатака различитих типова континентних везикостома у деце“

Чланови комисије су:

1. Проф др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник комисије
2. Проф др Анђелка Славковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Хирургија са ратном хирургијом, дечја хирургија, дечја урологија, члан
3. Проф др Радојица Столић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, нефрологија, члан

На основу увида у приложену документацију Комисија подноси наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу

### 2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

#### 2.1 Кратка биографија кандидата

Др Милан Пауновић је рођен 1969. године у Краљеву, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписао 1989. године а завршио 1995. године, са просечном оценом 9,19.

Специјализацију из области дечје хирургије је уписао 1998. године, а испит положио 2003. године са одличним успехом на Медицинском факултету у Београду.

Магистарске студије из области Хируршка анатомија је завршио 2003-е године са темом "Индикациона подручја у односу на могуће селективно лечење инвагинација црева у деце".

Субспецијалистичке студије из области дечје урологије је уписао 2008-е године, а завршио 2010-е године, на Медицинском факултету у Београду, одбраном теме " Значај континентне везикостоме креиране дисталним уретером у деце ".

Тренутно ради као специјалиста дечје хирургије и субспецијалиста дечје урологије у Клиничком центру "Крагујевац" у Крагујевцу и као стручни сарадник на катедри хирургије при Медицинском факултету у Крагујевцу.

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

**Наслов:** Анализа предности и недостатака различитих типова континентних везикостома у деце

### **Предмет**

Бројни поремећаји ембриолошког развоја мокраћне бешике, уретре или кичмене мождине имају за последицу оштећење уринарних путева која се манифестују погоршањем бубрежне функције и инконтиненцијом. Велики број ових болесника има проблем и са фекалном инконтиненцијом што резултира озбиљном нарушавању физичког здравља са потпуном социјалном и друштвеном неадаптацијом пацијената.

Примарни циљ у лечењу ових пацијената је успоставити континентност, сачувати функцију бубрега и побољшати квалитет живота. Бројне недостатке чистих интермитентних катетеризација кроз нативну уретру замениле су увођење континентних уринарних деривација. Техника реинплантације апендикса, антирефлукс механизмом, у мокраћну бешику омогућила је релативно лако пражњење и континентност. Након тога појавиле су се бројне оперативне технике које коришћењем ткива различитих органа ( дистални уретер, препуцијум, јајовод, уракус,..) формирају канал за катетеризацију. За све операционе технике важно је да се мора реинплантирати антирефлукс механизмом у мокраћну бешику ниског притиска. Осим заштите бубрежне функције континентне везикостоме имају за циљ и смањење уринарних инфекција, омогућавају лаку и безболну самокатетеризацију без ношења спољних средстава( кеса за урин ).

Континентне везикостоме су изнуђено решење које води очувању здравља и нормалном друштвеном животу. Бројне компликације и тешкоће приликом самокатетеризације намећу бројне недоумице и изазове у лечењу ових пацијената.

Ретка појава и мали број пацијената у досадашњим објављеним радовима намеће потребу даљих истраживања а самим тим и предмет ове докторске дисертације а то је стандардизацију оперативне технике. и утицај коморбидног стања ( фекална

инконтиненција, пара или квадриплегија, ментална способност пацијента ) на одабир типа континентне уринарне деривације.

### **Хипотезе**

Постоји значајна разлика између појединих типова континентних везикостомија у погледу постизања континентности, опоравка бубрежне функције, појаве бубрежних инфекција изводљивости самокатетеризације код наше серије пацијената

### **2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат др Милан Пауновић је објавио рад у целини на једном од водећих светских језика у научном часопису категорије М23, где је у једном први аутор а у другом коаутор чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације

1. **Paunović M**, Pavićević P, Radlović V., Vukadinović V. Positional installation of contrast cystography: A, new approach in the diagnosis of vesicoureteral reflux. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2008; 136(11):617-19,

2. Paunović S, Petrović-janićijević M., **Paunović M**, Srećković S., Petrović N, Šarenac T. Panophalmitis after spontaneous perforation in glaucomatous eye Medicinski glasnik, 2012;9(2):432-4

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Студија има за циљ испитивање хетерогене популације болесника (разни облици неурогених бешика, екстрофија мокраћне бешике, валвуларна бешика, Хинманов синдром...) са заједничком карактеристиком инконтиненције урина или неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, које доводе до озбиљног погоршања бубрежне функције и квалитета живота.

Неуспех конзервативног лечења стања неурогене дисфункције мокраћне бешике захтева примену деривација урина. Осим заштите бубрежне функције, деривације имају за циљ спречавање значајних инфекција, успостављање континентности, лаку и безболну самокатетеризацију и избегавање спољњих средстава (кесе за урин). Бројни фактори утичу на тип деривације. Преокрет у лечењу уринарне инконтиненције је настао увођењем интермитентних катетеризација (Лapidес 1972), а потом трансепендикуларним континентним цистостомијама (Митрофанов 1980). Инконтинентне деривације (илеални кондуит) су нужне у случају да нема услова за интермитентну катетеризацију или континентну деривацију. У стањима смањеног капацитета мокраћне бешике неопходне су аугментационе цистопластике или супституције, типа континентног уринарног резервоара, а најчешће се изводе илео- или сигмоидопластике у комбинацији са чистим интермитентним катетеризацијама преко стоме. Ова стања захтевају преоперативну и постоперативну процену капацитета (који се обично нормализује, око 400 мл) и притиска

у необешици, а од значаја је и континентност болесника, која се постиже у већине (98%) или свих болесника (обично у мањим серијама).

Најчешће примењиван тип канала код континентних деривација код деце је апендиковезикостома. Изводи се обично у комбинацији са реконструкцијом врата мокраћне бешике, и показао се као метода првог избора. Међутим, бројне компликације и потешкоће при самокатетеризацији (локална инфекција, некрозе зида стоме, стенозе стоме, калкулоза, уринарна инфекција, немогућност самокатетеризације) намећу бројне изазове и недоумице у лечењу ових болесника. Плетору алтернативних канала сачињавају они изведени од илеума (Yang-Monti), уретера, илео-цекума, сигме, препуцијума, слободног графта лабијалне мукозе, желудца, па и јајовод је употребљен у ове сврхе. Независно од ткива које се употребљава за формирање канала за катетеризацију, оно мора бити реинплантирано у мокраћну бешику ниског притиска, уз очување антирефлукс механизма. Најчешће компликације су формирање калкулозе м.бешике (26%) и стеноза стоме (23%), независно од места стоме, тешкоће у катетеризацији (32%), пролапс стоме (2%). Стомалне стенозе и цурења урина (инконтинентност) је подстакло развој бројних стомалних опција и техника имплантације канала. Место на трбушном зиду на ком се изводи стома за катетеризацију је други проблем за који су везане бројне недоумице. Може бити умбиликална или абдоминална. Место зависи и од типа изведене континентне везикостомије, па је апендиковезикостома најчешће у доњем десном квадранту, дистални уретер такође (зависно да ли је леви или десни). Умбиликална стома се препоручује код гојазних или особа везаних за колица. По налазима неких аутора место стоме (умбиликална или абдоминална) не утиче на тешкоће у катетеризацији. Од недавно процедуре се изводе и лапароскопским путем. Место стоме зависи и од пратећих патолошких стања. У случају придружене констипације или фекалне инконтиненције најчешће се изводи Малонеова процедура антеградне клизме (умбиликална стома). Процена квалитета живота се обично изводи Розенберговом скалом глобалног самопоштовања (Rosenberg Self-Esteem Scale). Досадашње студије показале су значајан опоравак бубрежне функције и побољшање квалитета живота.

И поред хетерогених патолошких супстрата и мултимодалног приступа у лечењу, могућа су и нужна сумарна и истовремена истраживања постоперативног стања, бубрежне функције, компликација или квалитета живота. Ретка појава обољења и величина публикованих серија болесника, резистентност ових стања на било које лечење, а такође и неслагања око значаја појединих катетеризабилних канала (нпр. апендикс вс. Yang-Monti), места имплантације, указују на потребу даљих истраживања, а са циљем утврђења и стандардизације оперативне технике, преоперативне процене коморбидног ризика (нпр. бубрежна, цревна дисфункција, ментална и мануелна способност), ради пажљивог одабира уринарне деривације, све са циљем поправљања квалитет живота ових болесника.

## 2.5 Значај и циљ истраживања

### Циљ

Студија је дизајнирана са циљем да упореди резултате мултимодалног приступа у лечењу стања неурогене дисфункције мокраћне бешике различитог порекла (екстрофије мокраћне бешике, валвуларне бешике, Хинмановог синдром, повреда задње уретере,) која

доведе до инконтиненције, погоршања бубрежне функције и квалитета живота и да утврди уже индикације за поједине типове континентних везикостома.

У складу са основним циљем постављени су конкретни циљеви:

1. Да се утврди ефекат чистих интермитентних катетеризација на бубрежну функцију;
2. Да се одреди значај чистих интермитентних катетеризација на социјалну и друштвену реадaptацију болесника;
3. Да се упореди промена бубрежне функције у односу на поједине типове континентних везикостома;
4. Да се упореди континентност у односу на тип везикостоме;
5. Да се упореде ране и касне компликације појединих континентних везикостома.

## **Значај**

Очекује се да ће резултати ове студије показати да постоје разлике у опоравку бубрежне функције, континентности, компликацијама, изводљивости катетеризације и квалитету живота код појединих тупова континентних везикостомија. На тај начин ћемо омогућити дефинисање прецизнијих индикација за извођење појединих типова стома. Такође се очекује да буду приказани резултати варијација оперативне технике извођења стома креиране дисталним уретером без проксималне трансуретероуретеростомије.

## **2.6 Веза истраживања са досадашњим истраживањем**

Ретка појава обољења и величина публикованих серија болесника, резистентност ових стања на било које лечење, а такође и неслагања око значаја појединих катетеризабилних канала (нпр. апендикс vs. Yang-Monti), као места имплантације, указују на потребу даљих истраживања, са циљем утврђења стандардизације оперативне технике ради пажљивог одабира уринарне деривације, а све са циљем поправљања квалитета живота ових болесника.

Иновативност ове докторске тезе је у томе:

1. у нашој серији пацијената, није рађена реконструкција или затварање врата мокраћне бешике
2. код континентне везикостоме креиране дисталним уретером није рађена компликована трансуретеро-уретеростомија већ је проксимални уретер антирефлукс техником реинплантиран на потпуно новом месту( уретеро цисто неостомија )

3. препуцијална континентна везикостомија је оригинална техника Клинике на којој је урађено ово истраживање

4. ткива од којих је креиран канал за катетеризацију је формиран од сегмената који у супротном небу имали никакву функцију и као такви би били одбачени ( дистални уретер, препуцијум или апендикс ) било којом другом методом или операцијом

## **2.7 Методе истраживања**

### **2.7.1 Врста студије**

Клиничка, опсервациона, аналитичка, ретроспективно-проспективна студија – серија случајева.

### **2.7.2 Популација која се истражује**

Истраживање ће обухватити децу оба пола, узраста од 3 до 18 година којима је изведена континентна везикостома услед различитих узрока на Универзитеској Дечијој Клиници у Београду и Клиници за дечју хирургију КЦ Крагујевац

### **2.7.3 Узорковање**

У студији ће се користити метод случајног узорка (пацијенти који задовољавају критеријуме):

#### Укључујући критеријуми:

- неурогена дисфункција мокраћне бешике,
- пацијенти са аномалијама уротракта,
- пацијенти са аномалним развојем кичмене мождине,
- пацијенти на чистим интермитентним катетеризацијама,
- пацијенти којима је изведена једна од три типа континентне везикостоме,
- минимум три године праћени од стране лекара на клиници где је изведена континентна везикостома,

потписан формулар информисаног пристанка,

Искључујући критеријуми:

пацијенти који не користе чисте интермитентне катетеризације,

пацијенти који се самокатетеризују кроз нативну уретру,

неурогена дисфункција мокраћне бешике узрокована другим неуролошким болестима ( паркинсонова болест, мултипла склероза, шећерна болест, болести нерава друге етиологије),

повреде кичмене мождине,

пацијенти који користе друге методе пражњења мокраћне бешике (Креде-ов поступак ),

пацијенти са другим методама катетеризације,

старост изнад 18 година,

пацијенти који нису обавили све дијагностичке процедуре.

#### **2.7.4 Варијабле које се мере у студији**

Независна варијабла:

А) континентна везикостома креирана дисталним уретером

Б) континетна апендиковезикостома

Ц) континетна везикостома креирана препуцијалним ткивом

Зависна варијабла:

1. Континентност ( 16)

Уринарна континентност, **дескриптивна варијабла**, се дефинише као интервал кад је пацијент сув више од 3 сата.

Уринарна инконтинентност , дескриптивна варијабла, се дефинише као немогућност задржавања урина дуже од два сата.

2. Функција бубрега ( 16)

Функција бубрега, **номинална варијабла**, праћена кроз стопу гломеруларне филтрације (Glomerular filtration rate, GFR) одређене непосредно пре извођења континетне деривације и три године након тога. Укупна стопа гломеруларне филтрације је укупна плазма клиренс ДТПА (99mTc diethylene triaminepentaacetic acid) кориговане на 1,73 м<sup>2</sup> површине тела. Радио изотоп дат као једнократна

инјекција. Значајно оштећење бубрежне функције се сматра уколико је ГФР нижи више од 25% од преоперативне вредности. Сепаратни ГФР је добијен реналном сцинтиграфијом са ДТПА (99mTc diethylene triaminepentaacetic acid).

3. Инфекције уротракта, **дескриптивна варијабла**
  - а) Присуство микроорганизама унутар уротракта без клиничких симптома називамо асимптоматском бактеријуријом
  - б) Присуство сигнификантне бактеријурије праћене знацима или симптомима уротракта називамо симптоматском уринарном инфекцијом.
  - ц) Сигнификантна бактеријурија код пацијента на чистим интермитентним катетеризацијама се дефинише као број  $10^3$  бактерија у једном милилитру урина извученим уринарним катетером кроз континентну везикостому (дефиниција европске асоцијације уролога, секција за инфекције у урологији).
4. Ране компликације, **дескриптивна варијабла**, након изведене континентне везикостоме.  
Компликације које се јављају унутар прве године након изведене континентне везикостомије  
  
Касне компликације, **дескриптивна варијабла**, након изведене континентне везикостоме.  
  
Компликације које се јављају годину дана након изведене континентне везикостомије

### 2.7.5 Снага студије и величина узорка

Величина узорка се одређује на основу следећих статистичких параметара :

1. нивоа статистичке значајности од 5 % (величине грешке I типа /  $\alpha=0,05$ )
2. најмање вредности снаге студије од 80 %, интервал поверења 95 %
3. дистрибуције пацијената међу упоређиваним групама у односу 1:1
4. Величине ефекта преузете из студије публикације: Radojčić ZI et al: Refluxing megaureter for the Mitrofanoff channel using continent extravesical detrusor tunneling procedure. J.Urol.174(2):693-5, где је код испитаника са изведеном континентном везикостомом креираном дисталним уретером, показано да је успешност испитиване везикостоме била 80% (27 од 33 пацијената), а ако претпоставимо да је за 30% (величина



ефекта од 0,3 је горња граница минималне клиничке значајности) она успешнија од апендиковезикостомије и препуцијумске везикостоме, уз ниво статистичке значајности алфа од 0,05 и минималну снагу студије од 80% добијамо коришћењем Хи квадрат теста (таблица контингенције) да је потребно најмање 36 пацијената (по 13 за сваку групу) како бисмо доказали главну и радну хипотезу истаживања са разумним степеном вероватноће.

### 2.7.6 Статистичка анализа

У сврху сумирања добијених резултата студије у све три групе испитаника користићемо стандардне статистичке параметре и то:

А) нумерички (континуални) подаци у зависности од врсте расподеле израчунате на основу Колмогоров –Смирнов или Шапиро-Вилк теста, биће приказани као средња вредност или стандардна девијација у случају нормалне дистрибуције, односно као медијана и интерквартални ринг (IQR) уколико подаци не прате нормалну расподелу.

Б) категоријске варијабле приказаћемо кроз апсолутне и релативне показатеље заступљености појединих категорија број пацијената/пропорција, тј процентуална заступљеност)

Разлике између континуалних варијабли пре и после интервенције у засебним групама испитаника утврдићемо упареним Студентовим Т-тестом (за везане узорке), односно његовом непараметарском алтернативом Вилкоксоним тестом еквивалентних парова. Значајност разлике у категоријским варијаблама пре и после интервенције биће испитана варијантом Хи квадрат теста Мак Немаровим тестом ако будемо имали дихотомна обележја, односно кохрејановим Q тестом или хи квадрат тестом у случају више од две категорије.

Значајност разлике у независном, збињујућем и зависним континуалним варијаблама пре, односно после интервенције биће испитана ANOVA тестом (у случају нормалне расподеле), односно непараметарским Крускал- Волис тестом (у случају да расподела није нормална), као и Хи квадрат тестирањем код категорисаних варијабли.

Аналитичка процена повезаности узрока и исхода утврдиће се мулти и биваријантним регресионим статистичким методама (мултипла линеарна регресија, бинарна логистичка регресија), применом модела коригованог за утицај других независних и збињујућих варијабли. Процена везе између узрока и исхода биће приказана коригованим коефицијентом корелације, односно вредношћу коригованог односа шанси (Odds ratio) са припадајућим 95% интервалом поверења. За све статистичке прорачуне ниво значајности

подешен је стандардно на 5% ( 0,05). Анализе ће бити урађене у комерцијалном статистичком програму „ SPSS, version 20.0”.

## **2.8 Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекује се значајно побољшање бубрежне функције, постизање континентности и смањење броја инфекција код свих типова континентних везикостомија. Упоредивањем броја компликација између различитих типова континентних везикостома требало би да нам омогући дефинисање прецизнијих индикација за извођење појединих типова стома као и дефинисање идеалног ткива за стварање канала за самокатетеризацију. Значајан опоравак бубрежне функције, смањена учесталост компликација и лакоћа самокатетеризације требала би да доведе и побољшање квалитета живота.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Утврђивање повезаности појединих континентних везикостома у погледу постизања континентности, промена реналне функције, уринарних инфекција, раних и касних компликација, изводљивости самокатетеризације бројних поремећаја ембрионалног развоја мокаћне бешике, уретре или кичмене мождине, које имају за последицу оштећење уринарних путева, са заједничком карактеристиком инконтиненцијом урина или неурогеном дисфункцијом мокраћне бешике, и које све доводе до погоршања бубрежне функције и квалитета живота.

## **3.Предлог ментора**

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже проф др Крстћ Зорана, специјалисту дечје хирургије, субспецијалиста дечје урологије, редовног професора медицинског факултета у Београду, за ужу научну област Хирургија( дечја хирургија ). Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високо школским установама

### **3.1. Компетентност ментора**

1. Radulovic M, **Krstic Z**, Pucar D, Jaukovic LJ, Ajdinovic B. Diuretic Tc-99m DTPA renography in assessment of renal function and drainage in infants with antenatalz detectin hydronephrosis. Vonosanitetski pregled, 2016:vol 72;1080-84

2. Djordjević ML, Vukadinovic V, Stojanovic B, Bizic M, Radojicic Z, Djordjevic D, **Krstic Z**. Objective long-term evaluation after bladder autoaugmentation with rectus muscle backing. J urol.2015;193(5):1824-9.

3. Bizic M, Majstorovic MJ, Vukadinovic V, Korac G, **Krstic Z**, Radojicic Z, Ducic S, Djordjevic. ML. Fast-track surgery concepts for congenital urogenital anomalies. Ann. Ital. Chir. 2013;84(1): 61-6.

**4. Krstić ZD**: Preputial continent vesicostomy. A new technique. A preliminary report. J Urol, 2005;154(3): 1160-61.

5. Djordjevic ML, Bizic MR, Martins F, Kojovic V, **Krstic Z**. Treatment of failed epispadias repair presenting in adults. J Urol. 2013 Jul;190(1):165-70.

6. Spasojevic-Dimitrijeva BB, Peco-Antić A E, Paripović D, Krusčić D, **Krstic ZD**, et al: Post-transplant Lymphoproliferative Disorder-Case Report of three children with Kidney Transplant. Srp Arh Celok Lek. 2014;142 (1-2): 83-88.

#### **4 . Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област хирургија ( дечја хирургија )

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. Проф др Драгче Радовановић, ванредни професор факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник комисије

2. Проф др Анђелка Славковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Хирургија са ратном хирургијом, члан

3. Проф др Радојица Столић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан

#### **6. Закључак и предлог комисије**

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, др Милан Пауновић, 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 сматра да ће докторска дисертација др Милана Пауновића има циљ утврђивања и стандардизације индикационих подручја уа извођење појединих типова континентних везикостомија у дечје узрасту.

Комисија предлаже Наставно-научном већу факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Милана Пауновића под називом „Анализа предности и недостатака различитих типова континентних везикостома у деце“ у следећем саставу” и одобри њену израду

#### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф др Драгче Радовановић, ванредни професор факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, председник комисије

2. Проф др Анђелка Славковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, за ужу научну област Хирургија са ратном хирургијом, дечја хирургија, дечја урологија, члан



3. Проф др Радојица Столић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, нефрологија, члан

