

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Наставно-научног Већа Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, број 01-14219/3-5 од 24. 12. 2014, године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата, др Славише Савића специјалисте урологије, под називом:

**“Значај пласирања уретералног стента након некомплицоване
трансуретералне ендоскопске литотрипсије на исход лечења”**

На основу одлуке Наставно научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. Проф. др Винка Вукотић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, председник.
2. Проф. др Миодраг Лазић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, члан
3. Проф. др Мирослав Стојадиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан.

2. Извештај комисије о подобности теме

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научно већу факултета Медицинских наука у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат др мед. Славиша Савић, специјалиста урологије, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

Др Славиша Савић, рођен је 1964. године у Београду. Основну и средњу школу завршио је у Београду. Медицински факултет, Универзитета у Београду завршио је 1990. године, са просечном оценом 9.14. Специјализацију из Урологије завршио је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1995. године. Награђен је наградом фонда „др Милош Смиљковић“ за најбоље положени специјалистички испит 1996. године. У оквиру стручног усавршавања из области, Лапароскопија у урологији боравио је у Универзитетској болници у Клужу, Румунија 2006 и у болници Словењ Градецу, Словенија 2012. Члан је Српског лекарског друштва, Удружења Уролога Србије, Европске асоцијације уролога /ЕАУ/, Светског удружења за инконтиненцију /СИУ/.

Стално је запослен на клиници за Урологију, КБЦ Др Драгиша Мишовић у Београду. Ожењен је, отац троје деце. Говори енглески и руски језик. Објавио је више радова на домаћим и међународним скуповима, као и у националним и интернационалним часописима.

2.2 .Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

НАСЛОВ: Значај пласирања уретералног стента након некомплицоване трансуретералне ендоскопске литотрипсије на исход лечења.

ПРЕДМЕТ: Да се испита постојање разлике у исходу лечења између група болесника код којих је након некомплицоване ТУЕЛ пласиран или не стент.

ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Радна хипотеза

Имајући у виду да је пласман уретералног стента након некомплицоване ТУЕЛ уретералног камена повезан са високим постоперативним морбидитетом, ово истраживање полази од претпоставке да рутинско пласирање уретералног стента након ове процедуре и екстракције фрагмената калкулуса клинички није корисно.

- Нема значајних разлика у стопи очишћења калкулуса у групама болесника код којих је пласиран стент или не.
- Постоји значајна разлика у појави бола у групама болесника код којих је пласиран стент или не.
- Постоји значајна разлика у појави компликација у групама болесника код којих је пласиран стент или не.
- Постоји значајна разлика у квалитету живота у групама болесника код којих је пласиран стент или не.
- Присуство одређених фактори ризика може да предвиди појаву неповољног исхода.
- Постоји значајна разлика у исходу лечења у групама болесника код којих је пласиран стент или не.
- Коначно, да се могу селектовати болесници код којих рутински пласирање уретералног стента након некомплицоване ТУЕЛ уретералног камена клинички није корисно.

2.3.Подобност кандидата

Кандидат је уписао академске докторске студије Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2009.године, на изборном подручју клиничка и експериментална хирургија. Усмени докторски испит положио је 2010. године са оценом 10. Обајвио је више радова као аутор и коаутор и то: 2 рада у часопису са СЦИ листе, 2 рада у националним часописима (један укључен у базу података Медлине), један рад у зборнику међународног скупа, 14 Извода у зборнику међународног скупа, 24 Извода у зборнику националног скупа.

За извештај је релевантан рад у интернационалном часопису:

1. **Savic S ,Vukotic V, Lazic M, Savic N:**Management of calculus anuria using ureteroscopic lithotripsy as a first line treatment: its efficacy and safety. Urol J. 2014 May 6;11(2):1392-9. (M23)

Цео рад у часописима који су индексирани у СЦИ Ехпандед:

1. Milović N, Lazić M, Aleksić P, Radovanović D, Bančević V, Savić S, Stamenković D, Spasić D, Košević B, Jovanović M: Rare locations of metastatic renal cell carcinoma: presentation of three cases. *Vojnosanit pregl.* 2013; 70(9): 881–886. (M23)

Радови у часопису који је укључен у базу података МЕДЛИНЕ:

1. Vukotic V, Lazić M, Savić S, Cerovic S, Kojic D: The role of partial cystectomy in treatment of muscle invasive bladder cancer. *Acta Chir Iugosl.* 2007; 54:25-27. (M51)

Цео рад у часопису који није укључен у горе поменуте базе података:

1. Vukotić-Maletić V, Janošević S, Lazić M, Paunović D, Savić S, Pešić V: Upotrebljivost IPSS-a u našim uslovima. *BPH info*, 1999; 2-4:9-12.

Цео рад у зборнику међународног скупа:

1. Lazić M, Vukotić-Maletić V, Savić S, Spasić D, Kojić D: Operativno lečenje bilateralnih tumora bubrežnog parenhima. *International congress "HEALTH FOR ALL"-HEALTH PERSPECTIVE IN 21ST CENTURY*, Banja Luka. *Zbornik radova, Knjiga 4 (Neoplastične bolesti problem 21. vijeka)*, 2003; str. 421-427. (M33)

Извод у зборнику међународног скупа:

1. Lazić M, Vukotić-Maletić V, Savić S: Results of intracorporeal lithotripsy treatment of ureteral calculi. *II Congress of the Balkan's Urologists. Struga, Macedonia 2000. Mak med pregled*, 2000; 54, Supl. 41:41. (M34)
2. Lazić M, Vukotić V, Savić S, Spasić D, Kojić D: Surgical treatment of bilateral renal cell tumors. *5th Congress of the Central European Association of Urology. Novi Sad*, 2003; Abstract book, p.77. (M34)
3. Savić S, Vukotić V, Mičić M, Kojić D, Lazić M: One center five-year experience in ureteroscopic treatment of ureteral stones. *5th Congress of the Central European Association of Urology. Novi Sad*, 2003; Abstract book, p. 52. (M34)
4. Vukotić-Maletić V., Cerović S., Lazić M., Raković I., Savić S., Diagnosis of prostatic cancer in Serbia. *5th Congress of Balkan Union of Oncology, Beograd*, 2004; Abstract book GPS 123, A-32. (M34)
5. Vukotić-Maletić V, Lazić M, Savić S, Pešić V, Kojić D: Long-term results of open surgical treatment for upper urinary tract transitional cell cancer. *1st South Eastern European Meeting, Beograd*, 2005; Abstract book, p. 71. (M34)
6. Maletic-Vukotic V, Cerovic S, Lazić M, Savić S, Kozomara M: The value of PSA in diagnosis of prostate cancer in non screened population. *28st Congress of SIU, Cape town*, 2006; Abstract book, 1499. (M34)

7. Radosavljević Z, Savić S, Vukomanović P. Incidence and mortality of prostate carcinoma in the region of Central Serbia. *Eur Urol Suppl* 2010; 9(6):658. (M34)
8. Lazić M, Savić S, Vukotić V, Babić U, Spasić D, Paunović D, Kojić D: Nephron sparing surgery in treatment of tumors of renal parenchyma-our experiences. 7th South Eastern European Meeting (SEEM) and EAU 11th Central European Meeting (CEM), Skoplje, Macedonia, 2011; *Eur Urol Suppl*, 2011; 10:S130. (M34)
9. Savić S, Vukotić V, Lazić M, Savić N: Retrograd semirigid ureteroscopy in management of ureteric calculi-our experience. 7th South Eastern European Meeting (SEEM) and EAU 11th Central European Meeting (CEM), Skoplje, Macedonia 2011; *Eur Urol Suppl*, 2011; 10:S114. (M34)
10. Radosavljević Z, Savić S, Savić N: Trends of incidence and mortality of prostate carcinoma in the region of central Serbia - ten year analysis. 7th South Eastern European Meeting (SEEM) and EAU 11th Central European Meeting (CEM), Skoplje, Macedonia, 2011; *Eur Urol Suppl* 2011; 10(9):613. (M34)
11. Radosavljević Z, Savić S, Savić N, Radosavljević N: Primary gout as a risk factor for urolithiasis. 7th South Eastern European Meeting (SEEM) and EAU 11th Central European Meeting (CEM), Skoplje, Macedonia, 2011; *Eur Urol Suppl* 2011; 10(9):589. (M34)
12. S. Savić, V. Vukotić, M. Lazić, N. Savić: Clinical outcomes in managing of calculus anuria using ureteroscopy. 12th Central European Meeting (CEM) European Urology Supplements, Volume 11, Issue 4, October 2012, Page 110. (M34)
13. Vukotić V., Lazić M., Kojić D., Savić S., Babić U., Ureteral stump in the treatment of upper urothelial tumors, is it so important? Urology Today International Congress, Croatia 2014. (M34)

Извод у зборнику националног скупа:

1. Lazić M, Jovanović S, Savić S: Intersticijalna laser koagulacija-nov metod u lečenju BPH. XX kongres hirurga Jugoslavije, Zlatibor 1998; Zbornik sažetaka, 458 (Video prezentacija). (M64)
2. Mičić M, Lazić M, Savić S: Endolitotripsija kalkuloze mokraćne bešike i uretera. XX kongres hirurga Jugoslavije, Zlatibor 1998; Zbornik sažetaka, 459 (Video prezentacija). (M64)
3. Savić S, Lazić M, Mičić M, Vukotić-Maletić V, Paunović D: Jednogodišnji rezultati lečenja ureteralne kalkuloze endoskopskim pristupom. XV kongres urologa Jugoslavije. Beograd 1999. *Urološki arhiv*, 1999; 21 (Supp):66. (M64)
4. Lazić M, Mičić M, Vukotić-Maletić V, Jovanović S, Savić S: Intersticijalna laserska koagulacija prostate. XV kongres urologa Jugoslavije, Beograd 1999. *Urološki arhiv*, 1999; 21 (supp):96. (M64)
5. Vukotić-Maletić V, Lazić M, Paunović D, Savić S, Pešić V: Upotrebna vrednost IPSS-a u našim uslovima i njegova korelacija sa objektivnim parametrima. XV kongres urologa Jugoslavije, Beograd 1999. *Urološki arhiv*, 1999; 21 (Supp):118. (M64)
6. Lazić M, Kecmanović D, Vukotić-Maletić V, Savić S: Konverzija obostrane ureterosigmoidostomije u produženi ileal-conduit. (video prezentacija). XV

- kongres urologa Jugoslavije, Beograd 1999. Urološki arhiv, 1999; 21 (Supp):138. (M64)
- 7.Vukotić-Maletić V, Lazić M, Savić S, Pešić V: Percutaneous nephrostomy as the first line treatment of acute supravescical obstruction in patients with malignant disease. XXXVII Annual Meeting of Oncology. 2000.g. Institute for Oncology and Radiology of Serbia. Arch Oncol, 2000; Vol. 8(Supp. 1):44. (M64)
- 8.Šibalić M, Mičić M, Erdeljan A, Lazić M, Dosković A, Ilić V, Stojanović M, Savić S: Transrektalna biopsija prostate TRU CUT iglom i njen aktuelni praktični značaj. 13. kongres urologa Jugoslavije, Novi Sad 1995; Knjiga sažetaka, 75. (M64)
- 9.Lazić M, Jovanović S, Savić S, Erdeljan A: Konzervirajuće operacije kod tumora gornjeg urotela. 19. Kongres hirurga Jugoslavije, Bar, 1996. Zbornik sažetaka. Acta Chir Jugosl, 1995; Suppl. 1: 114. (M64)
- 10.Lazić M, Šibalić M, Mičić M, Jovanović S, Savić S: Transuretero-ureterokutaneostomija kao oblik supravescikalne derivacije urina. 19. Kongres hirurga Jugoslavije, Bar, 1996. Acta Chir Jugosl, 1995; Suppl. 1:524. (M64)
- 11.Lazić M, Jovanović S, Savić S: Medikalna terapija benigne hiperplazije prostate Speman-om. XIV kongres urologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Podgorica 1997; Knjiga abstrakta, 17. (M64)
12. Lazić M, Savić S, Mičić M, Šibalić M: Uticaj Goserelin-a (Zoladex) na vrednosti serumskog testosterona i PSA kod uznapredovalog karcinoma prostate. XIV kongres urologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Podgorica 1997; Knjiga abstrakta, str. 32. (M64)
13. Lazić M, Savić S, Jovanović S: Delovanje Cystone-a na iritativne simptome mokraćne bešike i eliminaciju kalkulusa urotakta. XIV kongres urologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Podgorica 1997; Knjiga abstrakta, str. 54. (M64)
- 14.Lazić M, Jovanović S, Savić S: Lečenje nekomplikovanih urinarnih infekcija cefpodoxim proxetil-om (Obrelan). XIV kongres urologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Podgorica 1997; Knjiga abstrakta, str. 63. (M64)
- 15.Lazić M, Perunović R, Savić S, Paunović D: Prednost primene ultrazvučnog noža (ultracision) pri radikalnoj nefrektomiji. XIV kongres urologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Podgorica 1997; Knjiga abstrakta, str. 68. (M64)
- 16.Savić S, Lazić M, Mičić M, Paunović D, Erdeljan A, Radosavljević Z: Incidentalni karcinom prostate. XIV kongres urologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem, Podgorica 1997; Knjiga abstrakta, str. 31. (M64)
- 17.Savić S, Lazić M, Mičić M: Inicijalni rezultati litotripsije kalkuloze uretera i mokraćne bešike. XX kongres hirurga Jugoslavije, Zlatibor 1998; Zbornik sažetaka, 255. (M64)
- 18.Lazić M, Jovanović S, Savić S: Intersticijalna laser koagulacija-nov metod u lečenju BPH. XX kongres hirurga Jugoslavije, Zlatibor 1998; Zbornik sažetaka, 458 (Video prezentacija). (M64)
- 19.Mičić M, Lazić M, Savić S: Endolitotripsija kalkuloze mokraćne bešike i uretera. XX kongres hirurga Jugoslavije, Zlatibor 1998; Zbornik sažetaka, 459 (Video prezentacija). (M64)
- 20.Savić S, Lazić M, Mičić M, Vukotić-Maletić V, Paunović D: Jednogodišnji rezultati lečenja ureteralne kalkuloze endoskopskim pristupom. XV kongres urologa Jugoslavije. Beograd 1999. Urološki arhiv, 1999; 21 (Supp):66. (M64)

21. Lazić M, Mičić M, Vukotić-Maletić V, Jovanović S, Savić S: Intersticijalna laserska koagulacija prostate. XV kongres urologa Jugoslavije, Beograd 1999. Urološki arhiv, 1999; 21 (supp):96. (M64)
22. Vukotić-Maletić V, Lazić M, Paunović D, Savić S, Pešić V: Upotrebnost vrednosti IPSS-a u našim uslovima i njegova korelacija sa objektivnim parametrima. XV kongres urologa Jugoslavije, Beograd 1999. Urološki arhiv, 1999; 21 (Supp):118. (M64)
23. Lazić M, Kecmanović D, Vukotić-Maletić V, Savić S: Konverzija obostrane ureterosigmoidostomije u produženi ileal-conduit. (video prezentacija). XV kongres urologa Jugoslavije, Beograd 1999. Urološki arhiv, 1999; 21 (Supp):138. (M64)
24. Vukotić-Maletić V, Lazić M, Savić S, Pešić V: Percutaneous nephrostomy as the first line treatment of acute supravescical obstruction in patients with malignant disease. XXXVII Annual Meeting of Oncology. 2000.g. Institute for Oncology and Radiology of Serbia. Arch Oncol, 2000; Vol. 8(Supp. 1):44.(M64)

2.4.Преглед стања у подручју истраживања

Уринарна калкулоза је треће најчешће обољење уринарног тракта, после инфекција и болести простате. Растућа преваленца у свету од 10% (13% код мушкараца, и 7 % код жена), уз велику склоност ка рецидивима (50% у току 5 година) чини да ово обољење има значајан утицај на морбидитет радно активне популације. Епидемиолошке студије повезују ово обољење са гојазношћу, метаболичким синдромом, уносом течности, протеина и соли. Промена стила (начина) живота, стратегија исхране и медијална терапија показали су да редукују рекурентну калкулозу [Pearle MS et al, Antonelli JA et al.].

Трансуретерална ендоскопска литотрипсија (ТУЕЛ) је тренутно терапија избора код лечења уретералних калкулуса, поготово оних у средњем и дисталном делу, и сматра се првим видом лечења [Bader MJ et al.]. Претставља терапијску опцију без специфичних контраиндикација. Може се извести било као планирана или ургентна интервенција у акутним стањима. ТУЕЛ брзо, једном процедуром, ефикасно и безбедно решава уретералну литијазу и њене пратеће манифестације. Сама интервенција има мали утицај на квалитет живота. Међутим, метод постоперативне уретералне дренаже може имати значајно негативни ефекат на квалитет живота [Joshi NB et al.].

Традиционално се након интервенције оставља уретерални стент у циљу превенције компликација (редукција ризика постоперативне уретералне обструкције), и олакшане пасаже малих фрагмената камена. Тако, око 66 % уролога пласира стент у више од 50% случајева након рутинске ТУЕЛ, док 13% уролога пласира стент након сваке процедуре [Cohen SA and Sur RL]. Осим тога, не постоји сагласност у погледу потребе за пласирањем уретералног стента након некомплицоване ТУЕЛ због појаве могућих компликација [Tang L et al., Giannarini G. Et al., Pengfei S. et al.].

Литературни подаци указују да је употреба стента повезана са појавом компликација у 10-85% случајева [El-Faqih SR et al., Kawahara T et al.]. Доказано је да стент доприноси значајном постпроцедуралном морбидитету: 78% има узнемиравајуће уринарне

симптоме (симптоми пуњења и пражњења мокраћне бешике, инконтиненција, хематурија); 80% има бол који утиче на свакодневне активности; 32% пријављује сексуалну дисфункцију; 58% има смањену радну способност и последично смањен приход [Bader MJ et al.]. Инкрустација стента се јавља код 15% болесника након 4 недеље, па до 75 % након 3 месеца и потенцијално угрожава функцију бубрега. Фрагментација стента, мигрирање и везивање (уплитање) проксималног краја стента захтевају инвазивне процедуре у решавању проблема.

Свакако, још једна по живот угрожавајућа компликација је перфорација уретера са формирањем фистулозне формације, која може довести до неконтролисаног крварења или изливања урина. Такође, стентови повећавају трошкове неге и захтевају накнадну цистоскопију ради екстракције, што значајно повећава цену лечења [Song T et al.].

2.5.Значај и циљ истраживања

ЗНАЧАЈ: До сада, мали број студија је анализирао и публикувао утицај постоперативне дренаже урина на квалитет живота. У клиничкој пракси, стентови су неселективно пласирани уз врло либералне индикације. Међутим, код некомпикованих ТУЕЛ процедура није логично очекивати повећани ризик од опструкције и последичне бубрежне колике. У светлу ових чињеница поставља се питање рутинског пласмана стента након некомпиковане ТУЕЛ, базирано на претпоставци да иритативни симптоми бешике изазвани манипулацијом и инсерцијом стента, заједно са болом, имају значајан утицај на пацијентове свакодневне активности, утичући на социјални живот и резултирају редукцијом квалитета живота. Проблеми у селектовању болесника за или не пласирање стента су недовољно познати и често се накнадно појављују и идентификују.

Циљеви испитивања су:

1. Да се испита постојање разлике у исходу лечења између група болесника код којих је пласиран или не стент.

Ради постизања главног циља, подциљеви студије биће:

1. Да се процени стопа очишћења калкулуса у групама болесника код којих је пласиран или не стент.
2. Да се процени појава и утицај бола између група болесника код којих је пласиран или не стент.
3. Да се процени појава компликација повезаних са пласманом стента између група болесника код којих је пласиран или не стент.

4. Да се процени утицај пласирања стента на квалитет живота и упореде разлике између група.
5. Да се утврде предиктори, фактори ризика неповољног исхода.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У пракси се показало да се некомпљикована ТУЕЛ може извести без пласираног стента. Најновије публикације дефинишу некомпљиковану ТУЕЛ, као интервенцију са: минималном или без лезије/перфорације уретера, без клинички значајног едема, минималном или без дилатације орифицијума и без резидуалних фрагмената [Haleblian G. et al.]. Међутим, иако је дефинисањем процедуре као некомпљикована ТУЕЛ постигнут значајан прогрес у селекцији пацијената који могу бити безбедно остављени без стента после интервенције, и даље је отворено питање јасних индикација и препорука. Са друге стране, водич за урологијазу даје само смернице за пласирање/не пласирање стента, или дефинише стандард неге, али не успоставља фиксни сет правила, већ даје привремене предлоге и препоруке лечења под одређеним условима који су описани [Türk T. Et al.].

2.7. Методе истраживања

Планирана је ретроспективно проспективна студија по типу случајева и контрола. Истраживање ће се спровести на Клиници за урологију КБЦ „Др Д. Мишовић-Дедиње“ у Београду, Србија.

У студији ће бити укључени болесници који су лечени у периоду од јануара 2011 до децембра 2014 год, код којих је учињен некомпљиковани ТУЕЛ због уретералних калкулуса.

Некомпљикованом процедуром се сматра интервенција без лезије слузокоже уретера, крварења или перфорације уретера, без резидуалне литијазе и интервенције које нису трајале дуже од сат времена.

У истраживање ће бити укључени болесници којима је постпроцедурално пласиран стент (случајеви) и они којима после процедуре није пласиран стент и који ће чинити контроле. За сваки случај ће из преосталих чланова студијске популације бити изабрани болесници истог пола и сличне старости (± 1 година). Од изабраних болесника истог пола и сличне старости биће случајно изабране 1 контрола коришћењем RANDBETWEEN функције Микрософт Ексцел-а.

Величину група одређујемо на основу следећих почетних параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа (а) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и разлике из литературе, објављено од стране Damiano и сарадника. Уз такве параметре, потребно је укупно 24 болесника у обе групе [Machin D. Et al]. Болесници ће бити дистрибуирани међу групама у односу 1:1.

Критеријуми за укључивање у студију:

1. Особе старије од 18 година
2. Особе без анамнестичких података раније обављене уретероскопије или неуспелог било ког лечења калкулозе
3. Болесници који су подвргнути ТУЕЛ без дилатације орифицијума уретера, без лезије слузокоже уретера, крварења или перфорације уретера
4. Болесници без резидуалне литијазе након ТУЕЛ-а
5. Хемодинамски стабилни болесници
6. Интервенције које нису трајале дуже од сат времена

Искључујући критеријуми за учествовање у студији су:

1. Особе млађе од 18 година
2. Особе код којих су учињена претходне хируршке интервенције на горњем уротракту
3. Сумња на присуство придружених патолошких стања (нпр. тумор уротела)
4. Особе са доказом присуства акутне инфекције (гној у бубрегу)
5. Болесници са значајн им кардио- и церебро-артеријалним обољењима, хепатореналном дисфункцијом
6. Трудноћа
7. Болесници са интраоперативним компликацијама

Клиничка процедура

Процедура ће се изводити као једнодневна хирургија. Преоперативна комплетна процена болесника учиниће се коришћењем рутинских лабораторијских тестова, уринокултуром (УК), ултразвуком (УЗ) и нативним рендгенским снимком уротракта, који ће се употребљавати и у постпроцедуралној процени исхода на дане контролних посета, током непосредног постоперативног периода и 12 недеља након операције.

ТУЕЛ ће се спровести код хемодинамски стабилних болесника. Све интервенције су или ће бити обављене у условима опште или спиналне анестезије коришћењем полуригидног OLYMPUS 9.8 Ch уретероскопа (A 2562 Немачка) са ширином радног канала од 5,5 Fr, сочивом од 7° и дужине 430 мм. Користиће се пнеуматски генератор енергије (Lithotron Walz EL-27 Compact, OLYMPUS). У испитиваној групи је након некомплицоване ТУЕЛ пласиран двоструко повијени (eng. Pigtail) уретерални

полиуретански стент од 6 Fr (Teleflex® /RUSCH, Чешка Република) који ће се уклонити за 2 недеље. Болесници ће бити процењивани у сали за опоравак, у току постоперативног боравка у болници, као и 2, 4 и 12 недеља након операције.

Критеријуми за отпуст болесника обухватају стабилне виталне параметре, способност спонтаног мокрења и задовољавајућу контролу бола коришћењем неопијатних аналгетика. Стопа отсуства камена, присуство бола, потреба за аналгезијом, процена симптома доњег уринарног тракта, компликације повезане са стентом, задовољство болесника, функционалне ставке (анксиозност приписана присуству стента, квалитет сна, сексуална дисфункција, губитак радних дана) и квалитет живота процениће се у постоперативном периоду у групама болесника код којих је пласиран и/или не пласиран стент.

Препроцедуралне варијабле:

1. Демографске карактеристике (старост, пол) пацијента –користиће се подаци из историја болести
2. Карактеристике калкулуса (страна [десни/леви уретер], локализација [пелвични/илијачни], број, и величина) одредиће се УЗ, нативним снимком уротракта, анатомском подела уретера (пелвични, илијачни и лумбални).
3. Степен уретерохидронефрозе – одредиће се УЗ прегледом користећи степеновање од 0-IV.
4. Присуство уринарне инфекције – дијагностиковаће се коришћењем клиничког параметра повишена телесна температура $> 37.2C$ и лабораторијским анализама седимента урина и позитивне уринокултуре.

Постпроцедуралне варијабле :

1. Стопа отсуства камена одредиће се две и 12 недеља након операције УЗ и нативним рендгенским снимком уротракта.
2. Присуство бола пријављеног од стране болесника – употребом визуалне аналогне скале (*eng. Visual Analogue Scale; VAS*) коришћене након уретералног стентирања [Tehranchi A. et al.], приликом контролних посета 3, 5 и 7-ог дана. VAS ће бити подељена на три групе, благе (0-3), умерене (4-6), и јаке (7-10).
3. Потреба за аналгезијом ће се проценити применом аналгетика (табл. диклофенака од 50 мг), уз дато упутство болесницима да их узимају искључиво у епизодама бола. Класификоваће се присуство бола у периоду до трећег, након петог и седам дана након процедуре.
4. Процена симптома доњег уринарног тракта – употребом упитника Међународног Простата Симптом Скора (ИПСС) коришћен након уретералног стентирања [Navanimikul N. et al.], 2 недеље постоперативно. ИПСС се састоји од седам питања, четири која се односе на опструктивне сиптоме мокрења и три на симптома складиштења (иритативни симптоми) урина. Одговори су оцењени на пет тачака рејтинг скале.

- Максимум резултата опструктивних и иритативних симптома су 20 и 15, односно укупно 35. Већи број поена означава теже симптоме.
5. Телесна температура (повишена $>37.2^{\circ}\text{C}$) – пратиће се кроз два мерења аксиларне температуре у првих 7 дана, затим једним мерењем у наредних 7 дана.
 6. Непланиране посете здравственој установи или поновни пријем у болницу (због постоперативног бола) – пратиће се на основу података из болничког протокола и попуњених упитика.
 7. Компликације повезане са стентом – процениће се уз помоћ модификоване Клавиен-Диндо (*eng. The modified Clavien classification system; CCS*) класификације коришћене након ендоскопске уретеролитотрипсије [Degirmenci T. et al], у периоду након 15 дана.
 8. Задовољства пруженим модалитетом лечења која садржи укупно задовољство и задовољство или незадовољство враћањем на уобичајене физичке активности, као и спремност пацијента да се поново подвргне процедури – процениће се упитником [Bader MJ et al.], који се користи код болесника са пласираним стентом, 12 недеља након операције у групи без стента и 10 недеља након уклањања стента у групи са пласираним стентом.
 9. Функционалне ставке које укључују анксиозност приписану присуством стента, тешкоће у свакодневним активностима, смањену радну способност, сексуална дисфункција, губитак радних дана – процениће се (скраћеним) упитник симптома након пласираног стента (енгл. Ureteral Stent Symptoms Questionnaire, УССУ) [Leibovici D. et al.], која се односе на питања општег здравља (8 питања), тешкоће у свакодневним активностима (6 питања), смањену радну способност (5 питања), сексуалну дисфункцију (3 питања) и који се користи код особа са пласираним стентом. Упитник се заснива на нумеричкој вредности од једне до три тачке рејтинг скале.

Дефинисање исходних варијабли

Процедура ће се сматрати успешном уколико су фрагментисани калкулуси мањи од врха сонде (≤ 4 мм) - интраоперативна процена, односно у одсуству резидуалне калкулозе на нативном рендгенском снимку и ултразвучном прегледу 12 недеља након литотрипсије.

Постоперативни бол је дефинисан потребом за оралним аналгетицима у првој недељи и дозом неопходног аналгетика.

СТАТИСТИЧКА ОБРАДА

Статистичка обрада резултата обухватила би методе дескриптивне и компаративне статистичке анализе. Врста статистичког теста би била условљена карактером прикупљених података (категоријалне или нумеричке варијабле) и типом њихове расподеле (нормална или друге). Резултати ће бити представљени као средња вредност $\pm\text{SD}$. Групе ће се поредити коришћењем параметарског (Studentov t-test) и непараметарског (Mann-Whitney test, Spearman's correlation) теста у зависности од

дистрибуције варијабли. За оцену разлика у категоријским варијаблама између испитиваних пацијената и контрола користиће се χ^2 тест и Фишеров тест тачне вероватноће. Логистичка регресиона анализа ће се користити у сврху испитивања значајности повезаности предиктора са неповољним догађајем. Резултати логистичке регресије били би исказани унакрсним односом са 95% интервалом поверења. Вредност $p < 0,05$ ће се сматрати статистички значајном. Резултати ће бити приказани табеларно и графички. За статистичку анализу користиће се Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, verzija 15.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Студија би требало да покаже да на основу мерених параметара (стопа одсуства камен, СДУТ, бола) код болесника након некомплицоване ТУЕЛ и екстракције фрагмената, рутински пласман стента није потребан. Истовремено, рутински пласман стента представља фактор ризика за постоперативне компликације у форми бола и СДУТ. Императив стентовања, свакако се мора објективно сагледати и критички размотрити у светлу јасних и бројних нежељених ефеката који су директно последица пласмана стента.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Да се утврди постојање разлике у исходу лечења између групе болесника, код којих је након некомплицоване ТУЕЛ пласиран стент, и групе болесника код којих након некомплицоване ТУЕЛ није пласиран стент, као и импликација примењеног модалитета третмана на квалитет живота пацијената.

2.10. Име ментора

Проф.др Мирослав Стојадиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Хирургија

2.12. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Винка Вукотић, ванредни професор Медицинског факултете Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, председник.
2. Проф. др Миодраг Лазић, редовни професор Медицинског факултете Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, члан.

3. Проф. др Мирослав Стојадиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан.

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата Кандидат др Славиша Савић испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације (Члан 138. статута Медицинског факултета у Крагујевцу).
2. Предложена тема је научно оправдана и поставља значајан циљ утврђења и стандардизације оперативне технике и постоперативне процене коморбидног ризика код болесника након некомплицоване ТУЕЛ и екстракције фрагмената. Студија треба да покаже да рутински пласман стента представља фактор ризика за постоперативне компликације у форми бола и СДУТ и да рутински пласман стента није потребан. Императив стентовања, свакако се мора објективно сагледати и критички размотрити у светлу јасних и бројних нежељених ефеката који су директно последица пласмана стента.
3. Кандидат је на предлог чланова комисије и сагласно препорукама Комисије за научно-истраживачки рад Медицинског факултета у Крагујевцу у новој пријави учинио лектичке коректуре пријаве, изменио референце које се односе на пријављене упитнике и литературу подмладио и редуковао.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Славише Савића под називом "**Значај пласирања уретералног стента након некомплицоване трансуретералне ендоскопске литотрипсије на исход лечења**", утврди предлог и такву одлуку проследи Стручном већу Универзитета на даљи поступак.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф др Винка Вукотић, ванредни професор
Медицинског факултете Универзитета у Београду за
ужу научну област Хирургија са анестезиологијом

Проф др Миодраг Лазић, редовни професор
Медицинског факултете Универзитета у Београду за
ужу научну област Хирургија са анестезиологијом

Проф. др Мирослав Стојадиновић, ванредни
професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област
Хирургија

У Крагујевцу
.02.2015. године