

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-2549/3-2 од 14.04.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др **Банчевић Владимира** под насловом:

"Функционалне и метаболичке карактеристике необешике формиране по модификованој *Camey II* техници"

Чланови комисије су:

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

2.1 Кратка биографија кандидата

Банчевић Владимир рођен је 25.11.1974. године у Сремској Митровици, где је завршио основну школу и Гимназију са одличним успехом. Већ тада је показао интересовање за научноистраживачки рад и награђен је Новембарском наградом за област природних наука. Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 2000. године у року, са просечном оценом 9,06. Након обављеног обавезног лекарског стажа, уписао је специјализацију из урологије у Војномедицинској академији у Београду и исту завршио марта 2007. године са одличном оценом. Стално је запослен као специјалиста урологије у Клиници за урологију ВМА. Члан је Удружења уролога Србије и Европског удружења уролога (ЕАУ). Похваљен је и награђен 2009. год. од начелника ВМА.

У оквиру стручног усавршавања др Владимир Банчевић је учествовао на бројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству, на којима је излагао радове. Објавио је двадесетак радова публикованих у домаћим и страним стручним часописима. Аутор је књиге „Велика мала урологија“. 2006. године је завршио курс „ЕУРЕП“ у организацији Европског удружења уролога, у Прагу. Као аутор и презентер добио је прву награду- Карл Шторц на Конгресу уролога југоисточне Европе (СЕЕМ) 2009. године. Члан је тима у оквиру научно-истраживачког задатка „Модификација технике креирања ортотопног цревног резервоара за урин након радикалне цистектомије“ чији је вођа проф. др Новак

Миловић, а у оквиру макропројекта „Клинички, патофизиолошки и молекуларни аспекти повреда и болести“, чији је координатор академик проф. др Миодраг Чолић.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Функционалне и метаболичке карактеристике необешике формиране по модификованој *Camey II* техници ”

Предмет: Доказивање предности функционалних и метаболичких необешике код пацијената са цистектомијом због инвазивног карцинома бешике, која је формирана по модификованој *Camey II* техници од краћег илеалног сегмента (дужине 25-30 цм) у односу на необешику која је формирана класичном *Camey II* техником од илеалног сегмента чија је просечна дужина 50-70 цм.

Хипотезе:

- Необешика формирана по модификованој *Camey II* техници од краћег илеалног сегмента (дужине 25-30 цм) има капацитет приближнији капацитету нативне бешике у односу на необешику формирану класичном техником од илеалног сегмента чија је просечна дужина 50-70 цм.
- Необешика формирана по модификованој *Camey II* техници показује мање удаљене постоперативне компликације у односу на необешику формирану класичном техником.
- Необешика формирана по модификованој *Camey II* техници најбоље испуњава основни услов онколошке хирургије, односно омогућује пацијенту квалитетан живот.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је уписао постдипломске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу на изборном подручју клиничка и експериментална хирургија школске 2008/09 године. Усмени докторски испит је положио новембра 2009. године са одличном оценом.

Кандидат је положио усмени докторски испит и објавио један рад у часопису међународног значаја верификованог посебном одлуком и три презентације са међународних конгреса штампане као абстракти, у којима је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Bančević V, Aleksić P, Milović N, Košević B, Čampara Z, Stamenković D. Porast zapremine rezidualnog urina i kapaciteta u ortotopnoj ilealnoj neobešici - poređenje standardne i modifikovane tehnike. Vojnosanitetski pregled (рад прихваћен за штампу – потврда од 05.10. 2009. године потписана од главног и одговорног уредника Проф. др сц. фарм. Силва Добрић)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Карцином мокраћне бешике је најчешћи тумор мокраћних органа и налази се на четвртном месту по учесталости у мушкој популацији. Радикална цистектомија представља „златни стандард“ за лечење мишићно инвазивног, орган-ограниченог карцинома мокраћне бешике.

Након цистектомије, деривацију урина могуће је обезбедити уретерокутаностомијом, формирањем илеалног спроводника за урин („*conduit*“, eng.) уз креирање уростоме или континентним деривацијама урина. Описано је преко четрдесет различитих техника континентних деривација, али се све оне могу поделити у три групе: оне са резервоаром који се катетерише, сигмоидостомије и ортотопне необешике.

Формирање необешике од дела терминалног илеума, је најпопуларнији метод за решавање проблема одвођења урина након цистектомије, јер пацијентима омогућава добар квалитет живота и висок проценат континенције. Класичне технике, које су се развиле у последњих 20-так година (*Hautmann, Camey II, Studer...*) препоручују креирање необешике од дела терминалног илеума у дужини од 50-70 цм , чиме се може формирати необешика адекватног капацитета, ниског притиска и задовољавајуће континенције. Ипак, 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. 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 (јавља се 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 паратитеоидног хормона. Ресекцијом дела терминалног илеума смањује се активна апсорпциона површина интестиналног система чиме се ремети ентерохепатична реасорпција соли жучних киселина, а степен поремећаја је у директној сразмери са дужином одстрањеног терминалног илеума. Повећана концентрација соли жучних киселина у столици делује надражујуће на слузницу црева и омета реасорпцију воде што резултује појавом учесталих течних столица. Смањење ресорптивне површине терминалног илеума доводи и до смањења апсорпције витамина растворљивих у мастима и витамина Б12, мада се потенцијални нежељени ефекти условљени витаминским дефицитом јављају тек након неколико година.

У циљу покушаја смањења постоперативних компликација након креирања ортотопне необешике, последњих година обављена су испитивања која показују да креирања необешике од краћег илеалног сегмента, најчешће просечно од сегмента дужине 40 цм, (у литератури непостоји податак да је необешика креирана од цревног сегмента краћег од 36 цм) показују бољи квалитет живота оперисаних а због мањег броја и лакшег степена удаљених компликација.

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

Циљ. Ова студија је дизајнирана са циљем да докаже да је креирањем необешике од краћег цревног сегмента (25-30 цм) модификованом *Camey II* техником могуће формирати необешику чији је капацитет приближнији капацитету нативне бешике и тиме смањити удаљене постоперативне компликације у односу на компликације које

се јављају након креирања необешике по стандардним техникама уз употребу илеалног сегмента у дужини од 50-70 цм.

Први циљ студије је да потврди да необешике формиране по стандардној и модификованој техници показују појаву мањег број удаљених компликација као и мањи интензитет истих.

Основни циљ постићи ће се:

- праћењем капацитет необешике ултразвучним мерењем промене запремине резидуалног урина,
- праћењем 24-часовне фреквенције мокрења по испитиваним групама, помоћу упитника који пратити дневну и ноћну континенцију пацијената,
- праћењем појаве уринарних инфекција и појаву калкулозе необешике у испитиваним групама,
- праћењем промена рН вредности, базног ексцеса, концентрације HCO_3^- јона и парцијалног притиска кисеоника и угљен-диоксида у артеријској крви
- праћењем степена задовољства пацијената након операције, помоћу упитника
- праћењем промене вредности парат хормона (ПТХ) и вредности витамина Б12 у крви

Значај. Резултати ове студије ће указати да се након радикалне цистектомије која је „златни стандард“ за лечење мишићно инвазивног, орган-ограниченог карцинома мокраћне бешике, формирање необешике од дела терминалног илеума чија је дужина 25-30 цм, смањује број и степен касних компликација у односу на технику која користи дужи сегмент илеума (50-70 цм). Очекује се да ће резултати студије показати да применом описане технике пацијенти имају бољи квалитет живота, односно да је необешика направљена од кратког сегмента илеума подношљивија за оболелог.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

У малом броју студија које су се бавиле праћењем посткомпликација након креирања ортотопне необешике, а у циљу покушаја смањења како интензитета тако и броја постоперативних компликација, показано је да креирања необешике од краћег илеалног сегмента, најчешће просечно од сегмента дужине 40 цм (у литератури не постоји податак да је необешика креирана од цревног сегмента краћег од 36 цм), доводи до овог циља. Ове студије су показале да су пацијенти код којих је необешика креирана од малог сегмента илеума, као време пролази а због пораста капацитета необешике, све задовољнији квалитетом мокрења и континенцијом, а да неће доћи до развоја рефлукса урина из необешике ка бубрезима у већем проценту.

2.7 Методе истраживања

Студијске групе

Студија је клиничка проспективна и делом ретроспективна. Студија је део научно-истраживачког задатка бр. ВМА/08-10/Б.1 „Модификација технике креирања ортотопног цревног резервоара за урин након радикалне цистектомије“, под вођством проф. др Новак Миловића, а у оквиру макропројекта „Клинички, патофизиолошки и

молекуларни аспекти повреда и болести“, чији је координатор академик проф др Миодраг Чолић.

У студију су укључени пацијенти оперисани и хоспитално или амбулантно праћени у Клиници за урологију Војномедицинске академије у Београду у периоду од 2003. године до 2010. године. 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.

Снага студије је већа од 80% (минимални број испитаника по групи је 24).

Капацитет и запремина резидуалног урина ће бити одређивани ултразвучном методом (ултразвучни апарат *Toshiba SSA 340A ECOCEE, transducer 3.75 MHz PUF375MT* произведен 1998. године, који има програм за израчунавање запремине сфере а који се налази у Функцијској уролошкој дијагностици Војномедицинске академије). Промена капацитета и запремине резидуалног урина ће бити праћени просечно трећег, шестог, дванаестог и петнаестог месеца након операције. Истим апаратом биће праћена појава калкулозе у необешници и хидронефрозе, узроковане рефлуксом урина из необешике ка уретеру, као показатељу малог капацитета необешике.

Уринарном инфекцијом ће бити сматрано присуство бактерија у урину у броју већем од 100.000 *cfu/ml* уз присутну спимптоматологију: печење при мокрењу, појава субфербилности или фебрилности, постојања пијелонефритиса и сл.

Из студије ће бити искључени пацијенти са коморбидним и системским обољењима, која могу значајно утицати на интерпретацију резултата (нпр. пацијенти са дијабетес мелитусом, системским лупусом, накнадном хемио или зрачном терапијом и сл.), као и пацијенти са претходно верификованом уретерохидронефрозом, повишеним вредностима урее и креатинина, или раније доказаним опструктивним обољењима плућа и поремећајима вредности парцијаног притиска кисеоника и угљен-диоксида у артеријској крви пре операције. Такође, биће искључени пацијенти којима је уретерохидронефроза настала на терену стенозе анастомозе уретера и необешике, јер на њу не утиче капацитет необешике.

Свим пацијентима, преоперативно, интраоперативно, први дан постоперативно, четрнаести дан након операције, а потом и три месеца након операције као и шест месеци, дванаест месеци и петнаест месеци након операције би ће учињена анализа артеријске крви која обухвата процену вредности киселости (pH), базног ексцеса, концентрације бикарбонатних јона, вредности парцијаног притиска кисеоника, угљен-диоксида и калцијума.

Преоперативно, дванаест и петнаест месеци након операције ће бити одређивана вредност витамина B12 и паратиреоидног хормона (ПТХ) у крви.

Пацијентима ће трећег, шестог, дванаестог и петнаестог месеца након операције бити дат неауторизовани табеларни упитник са објашњењем за попуњавање и нумеричким вредновањем укупног резултата.

Извор потребних података ће бити историје болести, оперативне листе, извештаји са редовних тромесечних контрола лекара ординаријуса, подаци добијени анализом упитника и лабораторијских анализа, као и одлуке онколошког конзилијума.

Статистичка обрада

За обраду података ће бити коришћени методи дескриптивне статистике, хипотеза ће бити проверавана параметарским и непараметарским тестовима, а резултати ће бити приказани текстуално, табеларно или графички. За проверу статистичке значајности ће бити коришћени Студентов t тест, χ^2 тест, Колмогоров Смирнов тест, тестови корелације и др.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

У групи пацијената код којих је формирана необешика од краћег илеалног сегмента, очекује се да ће имати добар капацитет необешике, приближне запремине као „нативна“ мокраћна бешика и задовољавајућу континенцију, уз мањи проценат ацидозе, мању запремину резидуалног урина и ређу појаву уринарних инфекција.

У групи пацијената код којих је формирана необешика креирану по стандардним хируршким техникама (*Camey II* техника), очекује се да ће капацитет необешике временом бити знатно већи од приближне запремине „нативне“ мокраћне бешике, са великом запремином резидуалног урина, појавом ацидозе, инфекција и клкулозе необешике, те већим биохемијским поремећајима.

Разлике између група пацијената у односу на старост, пол, цистектомију, стадијум карцинома, преживљавање након завршеног онколошког лечења не би требало да покажу статистичку значајност.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Утврђивање повезаности капацитета формиране необешике модификованом методом *Camey II* технике (од илеалног сегмента дужине 25-30 цм) са бројем и степеном појаве удаљених постоперативних компликација, односно са квалитетом живота оваквих болесника.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област хирургија.

2.11 Научна област чланова комисије

Проф. др Љубиша Аћимовић, председник, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

Доц. др Мирослав Стојадиновић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија

Проф. Др Милан Ђокић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија

Закључак и предлог комисије

- 1) На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих резултата кандидат др Владимир Банчевић испуњава све законске услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
- 2) Предложена тема је научно оправдана и представља значајан допринос у циљу смањења постоперативних компликација и побољшања квалитета живота пацијената након ортотопне деривације урина учињене након цистектомије због тумора мокраћне бешике.
- 3) Кандидат др Владимир Банчевић је на консултацијама са председником комисије проф. др Љубишом Аћимовићем прихватио сугестије Комисије за научно-истраживачки рад Медицинског факултета у Крагујевцу и у својој пријави теме докторске дисертације прецизирао капацитет необешике утврђен ултразвучним прегледом као најважнији исход, као што је и прецизирао изворе прикупљених података за испитанике и временски период на који се податци односе.
- 4) Комисија са задовољством предлаже Изборном већу Медицинског Факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Владимира Банчевића „Функционалне и метаболичке карактеристике необешике формиране по модификованој *Cameu II* техници“, утврди предлог и такву одлуку проследи Стручном већу Универзитета на даљи поступак.

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

Доц. др Мирослав Стојадиновић, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета
у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија

Проф. Др Милан Токић, члан, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија

У Крагујевцу, 11.07.2010.

