

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04.2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom: „Savremeni pristup u hirurškom le enju stenozе uretre” kandidata dr Vladimira Kojovi a, zaposlenog u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbija “Dr Vukan upi ”, kao lekar specijalista de ije hirurgije i urologije. Mentor disertacije je Prof. dr Miroslav or evi , a komentor Prof. dr Cane Tuli .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Aleksandar Vuksanovi , profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu,
2. Prof.dr Dejan Dragi evi , profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu,
3. Prof.dr Sava Mi i , profesor Medicinskog fakulteta, Univerzita u Beogradu, u penziji.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicnskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Vladimira Kojovića napisana je na 178 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 35 grafikona, 40 tabela i 73 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćena korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su prikazani svi aspekti stenozе uretre kao kompleksnog patološkog entiteta. Iznesena su aktuelna saznanja o etiologiji, patofiziologiji, dijagnostici i terapijskim modalitetima u leenju stenozе uretre. Prikazani su bitni detalji hirurške anatomije uretre i penisa, sa osvrtom na vaskularizaciju genitalne regije koja je od posebnog značaja za hiruršku leenje stenozе. Ukazano je na sve etiološke faktore koji mogu da izazovu stenozu uretre, kao i na patofiziološke procese u toku razvoja stenozе, koji dovode do spongiofibroze u afektiranom delu uretre, sa definitivnim suženjem njenog lumena. Prikazani su principi dijagnostičkih procedura, od kliničkog pregleda, preko kontrastnih metoda do endoskopskih procedura i uroflouometrije. Zatim je ukazano na razvoj terapijskog pristupa u leenju stenozе uretre, a posebno su prikazani i opisani principi hirurškog leenja i postoperativnog praenja.

Ciljevi rada su precizno definisani i sastoje se u određivanju najefikasnijeg pristupa leenju stenozе uretre. U skladu s tim postavljeni ciljevi su bili: a) da se utvrde razlike između grupa pacijenata leenih uretrotomijom internom, zatim otvorenom uretroplastikom uz korišćenje vaskularizovanog kožnog reznja, i konačno, otvorenom uretroplastikom uz korišćenje grafta bukalne mukoze, u odnosu na etiologiju, dužinu stenozе i lokalizaciju stenozе, odnosno, da se utvrdi da li neka od navedenih kliničkih karakteristika može da utiče na uspeh leenja; b) da se proceni uspeh leenja stenozе uretre i stopa komplikacija u grupama pacijenata leenih uretrotomijom internom, vaskularizovanim kožnim reznjem, i graftom bukalne mukoze, i na osnovu poreenja rezultata leenja utvrde prednosti i nedostaci svih

navedenih metoda, odnosno da se utvrdi da li neki od pomenutih terapijskih modaliteta predstavlja savremeni "zlatni standard" za le enje pacijenata sa stenozom uretre; c) da se odrediti da li kod pacijenata le enih primenom grafta bukalne mukoze postoji razlika u uspešnosti le enja ili u stopi komplikacija u zavisnosti od na ina pozicioniranja grafta (ventralno ili dorzalno) tokom operativnog zahvata.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno na pacijentima le enim u periodu od februara 2007. do januara 2015. godine na Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan upi “ u Beogradu, Univerzitetskoj de joj klinici u Beogradu i Urološkoj klinici Klini kog centra Srbije u Beogradu, na osnovu odobrenja Eti kih komisija navednih ustanova. U ovom radu posmatrana su 84 pacijenta le ena zbog stenozе uretre metodom uretrotomije interne, primenom kožnog režnja ili primenom grafta bukalne mukoze. Navedeni su uklju uju i i isklju uju i kriterijumi, prikazane su dijagnosti ke procedure, kao i procedure za postoperativno pra enje. U delu operativne procedure detaljno su opisane sve navedene hirurške tehnike koje su bile primenjivane tokom istraživanja.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz drugih istraživanja i pore enje sa rezultatima dobijenim u doktorskoj disertaciji.

Zaklju ci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 248 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Tokom perioda postoperativnog pra enja, pacijenti grupe 1, le eni uretrotomijom internom, uspešno su izle eni u 26,9% slu ajeva, pacijenti grupe 2, le eni primenom kožnog režnja uspešno su le eni u 76,5%, a kod pacijenata iz grupe 3, le enih primenom grafta bukalne mukoze, uspeh je postignut u 85,4%. Uspeh operativne procedure definisan je kao mogu nost spontanog mokrenja, uroflou od minimum 15 ml/s i odsustvo potrebe za nekom od dodatnih

intervencija. Utvrđeno je da se recidiv već je javljao kod pacijenata le enih uretrotomijom internom u odnosu na grupe pacijenata kod kojih je za le enje korišćen kožni režanj ili graft bukalne mukoze. Postoperativne komplikacije su bile prisutne kod 73,1% pacijenata u prvoj grupi (uretrotomija interna), zatim kod 76,5% pacijenata u drugoj grupi (kožni režanj) i kod 41,5% pacijenata u 3 grupi (bukalna mukoza). U ukupnom broju komplikacije su se javile kod 58,3% pacijenata. Utvrđeno je da je trajanje samog operativnog zahvata znatno kraće prilikom uretrotomije interne, nego prilikom otvorenog hirurškog le enja uz primenu kožnog reznja ili grafta bukalne mukoze. Navedeno je da nije postojala značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na starosnu strukturu pacijenata, etiološki faktor, stopu infekcija, inkontinencije, kurvature, kao ni u odnosu na preoperativni uroflow i preoperativni volumen rezidualnog urina. Postojala je značajna razlika u dužini i lokalizaciji stenoze, zatim po stopi postoperativnih komplikacija, restenoze, krvarenju iz uretre, ekstravazaciji urina, pojavi hematoma i superficijalne nekroze kože. Evidentirana je i razlika u stopi pojave fistula i divertikuluma u ispitivanim grupama koja je bila veoma blizu konvencionalnog nivoa značajnosti ($p=0,06$). Utvrđeno je postojanje razlike u postoperativnim vrednostima Q_{max} dobijenim uroflow merenjem između grupa le enih uretrotomijom internom i kožnim režnjem, uretrotomijom internom i bukalnom mukozom, ali nema značajne razlike između grupa le enih kožnim režnjem i bukalnom mukozom. Analizirajući vrednosti postoperativnog volumena rezidualnog urina utvrđeno je da nema razlike između grupa uretrotomija interna i kožni režanj, kao ni između grupa kožni režanj i bukalna mukoza, ali postoji značajna razlika između grupa pacijenata le enih uretrotomijom internom i bukalnom mukozom. Posmatrajući celokupan uzorak prikazano je da postoji značajna razlika između vrednosti Q_{max} merenog uroflowmetrijom pre i posle operativnog zahvata, kao i da postoji značajna razlika između volumena rezidualnog urina pre i posle u inženog zahvata. Analizom pacijenata u grupi bukalna mukoza utvrđeno je da nema razlike između uspešno i neuspešno le enih u odnosu na dužinu stenoze, lokalizaciju i etiološki faktor, ali su stariji pacijenti već imali restenozu. Pozicioniranje grafta, dorzalno ili ventralno, nije uticalo na ishod le enja, kao ni na pojavu postoperativnih komplikacija.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Značajna stopa recidiva koje je pratila pacijente lezene uretrotomijom internom u ovoj studiji u skladu je sa rezultatima objavljenim u studijama drugih autora (Pansadoro i Emiliozzi, 1996; Steenkamp i sar., 1997; Al Taweel i Seyam, 2015). Navodi se da pacijenti sa obimnom spongiofibrozom imaju znatno manje šanse za uspeh zbog slabe vaskularizacije u zahvaćenom području, što dovodi do toga da reepitelizacija bude nadjačana procesom grubog ožiljavanja koji je vremenom dovodi do recidiva, a često i do još težeg stepena stenozе. U skladu sa navedenim, Heynes je ukazao da inicijalna efikasnost uretrotomije interne nakon 3 meseca praćenja iznosi 70%, ali ubrzo opada na 35-40% nakon 48 meseci praćenja, a ukoliko se radi druga uretrotomija recidivi se javljaju dvostruko brže, a pacijenti kojima je rađena treća uretrotomija apsolutno nisu imali šansu za izleženje (Heynes i sar., 1998). I stopa drugih pratećih komplikacija prilikom uretrotomije interne u prezentovanoj seriji nije značajnije odudarala od prijavljenih komplikacija drugih autora (Naude i Heynes, 2005; Buckley i sar., 2014). Slično mišljenju drugih autora i zvanično prihvaćenom konsenzusu, u ovoj disertaciji se daje preporuka da uretrotomija interna bude prva linija lečenja samo kod pacijenata koji imaju kratku strikturu bulbarne uretre, bez obimne spongiofibroze (Buckley i sar., SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures, 2014).

Tokom ove studije najveći i procenat uspešno leženih pacijenata bio je u grupi leženih graftom bukalne mukoze, ali poređenjem grupa pacijenata leženih primenom kožnog reznja i primenom grafta bukalne mukoze utvrđeno je da nije bilo značajne razlike u stopi recidiva kod navedenih grupa. I drugi autori su došli do zaključka da je uspeh obe navedene procedure podjednak, odnosno da je procenat restriktura približno isti (Wessells i McAninch 1998; Chapple i sar., 2014). Međutim, u ovoj disertaciji je ukazano da je stopa postoperativnih komplikacija veća prilikom primene kožnog reznja, nego prilikom primene grafta bukalne mukoze. Komplikacije uretroplastike uz korišćenje kožnog reznja u ovoj studiji su u korelaciji sa komplikacijama objavljenim u studijama drugih autora (Carney i McAninch, 2002; Dubey i sar., 2007; Olajide i sar., 2010). Slično drugim autorima, i ovde je navedeno da fasciokutani reznjeva predstavljaju metod izbora u situacijama gde je problematično preživljavanje

slobodnog transplantata, kao npr. nakon obimne radioterapije, teške lokalne infekcije ili kod višestrukih reintervencija sa problematičnom vaskularizacijom (Andrich i Mundy, 2006). U svim ostalim slučajevima, uretroplastika uz korišćenje grafta bukalne mukoze predstavlja metod izbora. Daljom analizom rezultata grupe pacijenata sa primenom grafta bukalne mukoze utvrđeno je da nema značajne razlike u efikasnosti između tehnika sa ventralnim i one sa dorzalnim pozicioniranjem grafta. Ovi rezultati su u skladu sa objavljenim rezultatima drugih autora (Barbagli i sar., 2005; Mangera i sar., 2011; Figler i sar., 2013).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Djordjevic ML, **Kojovic V**, Bizic M, Majstorovic M, Vukadinovic V, Korac G.
"Hanging" of the buccal mucosal graft for urethral stricture repair after failed hypospadias. J Urol. 2011; 185(6):2479-82.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Savremeni pristup u hirurškom lečenju stenoze uretre**” dr Vladimira Kojovića predstavlja originalni naučni doprinos dajući i aktuelne smernice u lečenju stenoza uretre. Ovim istraživanjem jasno je ukazano na činjenicu da endoskopsko lečenje stenoze uretre (uretrotomija interna) ima slab terapijski učinak i da treba da bude rezervisana samo za grupu pacijenata sa adekvatnom indikacijom za navedenu terapijsku proceduru. Dr Vladimir Kojović je ovim istraživanjem ukazao na činjenicu da je stenoza uretre bolest koja se najefikasnije leči i otvorenim hirurškim pristupom. S obzirom da uretroplastika uz upotrebu grafta bukalne mukoze ima najviše šanse za definitivni uspeh, uz prihvatljivu stopu postoperativnih komplikacija, ova terapijska opcija predstavlja savremeni „zlatni standard“ za lečenje stenoze uretre.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imaju i u vidu dosadašnji nau ni rad kandidata, komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vladimira Kojovi a i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.06.2016.

lanovi Komisije:

Prof. dr Aleksandar Vuksanovi

Prof. dr Dejan Dragi evi

Prof. dr Sava Mi i

Mentor:

Prof. dr Miroslav or evi

Komentor:

Prof. dr Cane Tuli
