

## NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

### UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 5940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„PROCENA EFEKATA PERKUTANE NEFROLITOLAPAKSIJE U LEČENJU BOLESNIKA SA KAMENOM U BUBREGU“

kandidata **Mr dr Otaša Durutovića**, zaposlenog na Klinici za urologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu, kao lekar specijalista urologije. Mentor je **Prof. dr Zoran Džamić**.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. **Prof. dr Dragica Milenković-Petronić**, vanredni profesor, Klinika za urologiju Kliničkog Centra Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Aleksandar Vuksanović**, vanredni profesor, Klinika za urologiju Kliničkog Centra Srbije, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Goran Marušić**, redovni profesor, Klinika za urologiju Kliničkog Centra Vojvodine, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Mr sci dr Otaša Durutovića napisana je na 129 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 39 grafikona, 26 tabela i 27 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisana učestalost i značaj prisustva kamena (kalkuloze) u bubregu u opštoj populaciji. Etiopatogeneza kalkuloze bubrega je potkrepljena najnovijim istraživanjima na tom polju. Ukazano je na postojanje mnogobrojnih klasifikacija, ali i, sa kliničke tačke gledišta najvažnije, klasifikacije na osnovu veličine i anatomskih karakteristika kamena i samog bubrega. Upravo je na osnovu navedene klasifikacije cela doktorska disertacija i koncipirana. Istaknut je značaj sprovođenja adekvatne dijagnostike u otkrivanju i kategorisanju kalkuloze bubrega, naročito na osnovu njene kompleksnosti. Na osnovu napravljenih kategorija kompleksnosti učinjen je osvrt i na istorijat lečenja, kao i savremeni pristup u lečenju. Istaknuta je neophodnost pridržavanja međunarodno usvojenih preporuka za lečenje kalkuloze bubrega, koje je usvojila Evropska asocijacija urologa. Nakon kratkog upoznavanja sa drugim terapiskim procedurama, naročito je izdvojen i opisan razvojni put i aktuelno mesto perkutane nefrolitolapaksije u lečenju masivne kalkuloze bubrega. Pored ukazivanja na faktore koji opredeljuju odabir metode lečenja, a potom i na sam uspeh, posebno su izdvojeni potencijalni uticaji metoda lečenja kalkuloze bubrega na bubrežnu funkciju, kao i na kvalitet života bolesnika. Specifičnosti perkutanog vida lečenja masivne kalkuloze bubrega su jasno prikazane, naročito po pitanju potencijalnog uticaja na bubrežnu funkciju, ali i u smislu ukazivanja na potencijalno unapređenje kvaliteta života bolesnika primenom ove metode lečenja. Kao faktor na koji se u savremenom lečenju kalkuloze urotrakta posvećuje posebna pažnja istaknuta je i upotreba jonizujućeg zračenja, uz

ukazivanje na moguća štetna dejstva i neophodnost zaštite, kako samih pacijenata, tako i hirurškog tima.

**Ciljevi istraživanja** su jasno definisani. Kao disertacija iz hirurških grana, efikasnost ispitivane i nove hirurške tehnike, perkutane nefrolitolapaksije, je bila jasan cilj. Uporedo sa analizom efikasnosti istraživanje ističe u prvi plan i aspekt bezbednosti procedure, ispitivanjem učestalosti komplikacija, ali i postoperativnog uticaja na samu bubrežnu funkciju. Ciljevi istraživanja su zaokruženi u logičnu celinu procenom učestalosti recidiva nakon perkutane nefrolitolapaksije.

Specifičnost patologije koja je bila predmet hirurške tehnike, perkutane nefrolitolapaksije, je njena veoma velika heterogenost. Naizgled jasno definisane indikacije za njeno sprovođenje, kamen u bubregu veći od 2 cm, se u kliničkoj praksi vrlo brzo suočavaju sa neophodnošću preciznijeg definisanja kompleksnosti. Upotrebom savremene, afirmisane i aktuelne klasifikacije kompleksnosti kalkuloze bubrega, ispitivani bolesnici su bili svrstani u četiri grupe. Pored analize ukupne uspešnosti procedure i učestalosti komplikacija na nivou kompletnog uzorka, značajan cilj istraživanja je bio i utvrđivanje ispitivanih parametara u ovim specifičnim grupama.

Iako nije istaknut kao prvi cilj, uticaj perkutane nefrolitolapaksije na bubrežnu funkciju je detaljno analiziran, usmeravajući istraživanje ne samo u pravcu prostog utvrđivanja postojanja ili odsustva uticaja, već i na kom nivou bubrežnog funkcionalnog aparata bi poremećaj mogao da bude lokalizovan.

Poglavlje **materijal i metode** donosi jasan uvid da je istraživanje sprovedeno na uzorku od 111 bolesnika koji su u periodu od 2010-2014. godine operisani na Klinici za urologiju Kliničkog Centra Srbije, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Selekcija bolesnika je vršena poštovanjem indikacija Evropske asocijacije urologa za lečenje kalkuloze bubrega, kao i pregledom Konzilijuma za kalkulozu Kliničkog Centra Srbije. Instrumenti merenja su precizno definisani. Nakon sprovedenih adekvatnih dijagnostičkih procedura i postavljanja indikacije za perkutanu nefrolitolapaksiju sledile

su kompletne laboratorijske analize, biohemijske i bakteriološke. Tek nakon isključivanja postojanja precizno navedenih isključujućih činilaca, među kojima je opravdano naglašena aktivna urinarna infekcija, kod bolesnika je sprovedena operacija. U postoperativnom toku efikasnost procedure je uniformno procenjena kod svih ispitanika, upotrebom ultrazvuka i kontrolnog nativnog snimka urotrakta. Na identičan način je utvrđivana i učestalost recidiva, 3 meseca nakon perkutane nefrolitolapaksije. Prisustvo i razvrstavanje komplikacija su ustanovljeni na adekvatan način, uporebom modifikovane Clavien-Dindo klasifikacije. Potencijalni negativni uticaj na bubrežnu funkciju detaljno je ispitivan, analiziranjem markera i tubularne i glomerularne funkcije bubrega. Posebni aspekti istraživanja, koji nisu istaknuti u ciljevima, ali koji su vrlo jasno definisani su bili vezani za komfor i radiološku bezbednost procedure, kao i kvalitet života bolesnika lečenih perkutanom nefrolitolapaksijom. U tom cilju su korišćeni precizni instrumenti, VAS skala za bol, pulsna fluoroskopija i SF-36 opšti upitnik kvaliteta života ispitanika.

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

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja, kako globalnih, tako i studija specijalizovanih, tercijernih centara za lečenje kalkuloze bubrega. Uporednom analizom rezultata doktorske disertacije sa nevedenim istraživanjima rezultati su realno sagledani, uz jasno izdvajanje polja na kome je sama disertacija dovela do unapređenja operativne tehnike.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 178 referenci.

## **B) KRATAK OPIS POSTIGNUTIH REZULTATA**

Sprovedeno istraživanje je pokazalo stepen efikasnosti perkutane nefrolitolapaksije u lečenju kalkuloze bubrega veće od 2 cm. Efikasnost je prikazana kako na nivou celokupnog uzorka, ali i pojedinačno, u okviru grupa bolesnika klasifikovanih

prema kompleksnosti kalkulusa i prisutnim anatomskim odnosima. Istraživanje jasno ukazuje da je stepen efikasnosti procedure direktno povezan sa kompleksnošću, postižući maksimalni, stoprocentni uspeh u slučaju prisustva pojedinačnih kalkulusa u bubregu, nezavisno od njihove veličine. Sa porastom kompleksnosti kalkulusa, ali i njihovih dimenzija, kao i usled prisustva anatomskih abnormalnosti, efikasnost procedure se smanjuje, zadržavajući i dalje visok procenat uspešnosti.

Prateći trend prisutan na polju efikasnosti, kompleksnost kalkuloze je povezana i sa pojavom postoperativnih komplikacija. Na polju manje kompleksne kalkuloze bubrega, komplikacija nema, ili su prisutne najblaže komplikacije, dok se sa javljanjem kompleksnijih slučajeva povećava i mogućnost pojave ozbiljnijih komplikacija.

Značajno unapređenje efikasnosti perkutane nefrolitolapaksije je zabeleženo sa porastom iskustva operatora. Obzirom da su svi pacijenti operisani od strane istog hirurga, tokom vremena je uočeno postepeno poboljšanje uspešnosti procedure.

Posebno je značajan segment istraživanja u kome je ispitivan uticaj perkutane nefrolitolapaksije na bubrežnu funkciju. Uprkos blagom porastu kreatinina u ranom postoperativnom periodu, ni jedan od pacijenata nije razvio bubrežnu slabost. Detaljna analiza markera tubulske i glomerulske funkcije bubrega je ukazala na tranzitorni i kratkotrajni porast njihovih vrednosti, koje su se nakon nedelju dana od operacije normalizovale.

Učestalost recidiva nakon perkutane nefrolitolapaksije je mala, dokazujući suverenost ove procedure i na polju dugoročnih rezultata lečenja masivne kalkuloze bubrega.

Upotreba pulsne fluoroskopije u kontroli intervencije je dovela do veoma značajnog smanjenja vremena fluoroskopije, odnosno izloženosti bolesnika i operativnog tima jonizujućem zračenju. Korišćenje pulsne fluoroskopije nije imalo negativan uticaj na efikasnost i bezbednost perkutane nefrolitolapaksije.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati sprovedenog istraživanja su ukazali na mogućnosti i efikasnost perkutane nefrolitolapaksije na polju lečenja kalkuloze bubrega veće od 2 cm. Rezultati su u skladu sa dosadašnjim istraživanjima, kao i rezultatima globalne CROES studije, koja je objedinila rezultate istraživanja 96 specijalizovanih centara iz 26 država na više kontinenata. Efikasnost procedure u CROES studiji ispitana na uzorku od 5803 pacijenata je iznosila 75,7%, što se podudara sa rezultatom sprovedenog istraživanja, u kome je efikasnost iznosila 74,7%. Ovaj podatak dobija na značaju kada se uzme u obzir da je u sprovedenom istraživanju učešće najkompleksnije kalkuloze bilo značajno veće u odnosu na globalnu studiju.

Poređenjem rezultata sa studijom Thomas i sar. iz 2011. godine, kojom su predstavili i uveli u upotrebu Guy's Stone Score klasifikaciju kompleksnosti kalkuloze kod bolesnika operisanih perkutanom nefrolitolapaksijom, sprovedena studija je pokazala superiornije rezultate, uz takođe prisutnu/operisanu kompleksniju kalkulozu.

Istraživanje Nourledin i sar. iz 2015. godine sprovedeno je takođe u tercijernom i specijalizovanom centru za lečenja kalkuloze bubrega. Navedeno istraživanje imalo je za cilj da analizira uspešnost procedure u zavisnosti od kompleksnosti kalkuloze, kao i da uporedi prediktivnu vrednost Guy's Stone Score sa S.T.O.N.E. klasifikacijom kompleksnosti kalkuloze. Rezultati su potvrdili pouzdanost Guy's Stone Score klasifikacije i njen prediktivni značaj, ukazujući da je ukupna uspešnost perkutane nefrolitolapaksije na nivou celog ispitivanog uzorka iznosila 71,9%, što je rezultat približan postignutom u disertaciji.

Poređenjem rezultata sprovedenog istraživanja na polju pojave komplikacija sa drugim studijama, evidentan je sličan procenat distribucije prema Clavien-Dindo klasifikaciji. Prikazani rezultati su u saglasnosti sa studijom publikovanom od strane Seitz i sar. iz 2012. godine, koja je analizirala literaturne podatke u vezi pojave

komplikacija nakon perkutane nefrolitotomije. Obzirom da je pomenuta studija objedinila 115 studija koje su ispunile kriterijume za uvrštavanje u ovaj pregled, rezultati sprovedene studije ukazuju na visok stepen postignute bezbednosti. U ispitivanom uzorku bez komplikacija (Clavien 0) i sa Clavien 1 komplikacije su bile prisutne u 84,7% operisanih bolesnika, dok Seitz i sar. saopštavaju takav ishod u 88,1% slučajeva.

Oporavak nivoa beta-2 mikroglobulina i mikroalbuminurije, markera bubrežne funkcije, unutar nedelju dana nakon perkutane nefrolitotomije je u saglasnosti sa rezultatima koje su prikazali Sharifiaghdas i sar. u svom radu iz 2011. godine.

Naročitu vrednost sprovedeno istraživanje postiže na polju optimizacije i racionalizacije upotrebe fluoroskopije tokom procedure. Uzimajući u obzir rezultate globalne CROES studije u kojoj je kod skoro svih bolesnika, odnosno u 86,3% slučajeva pristupni put za perkutanu nefrolitotomiju kreiran upotrebom fluoroskopije, a u preostalih svega 13,7% slučajeva korišćen je ultrazvuk, studija ukazuje na visok stepen preciznosti i bezbednosti intervencije ukoliko se kombinuju ultrazvučno usmeravanje punkcione igle i pulsna fluoroskopija. U poređenju sa ne brojnim sprovedenim istraživanjima na ovom polju, kao što su istraživanja Elkoushy i sar. iz 2012. godine i Blair i sar. iz 2013. godine, upotrebljena operativna tehnika je dovela do značajnog unapređenja radiološke bezbednosti procedure.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**Durutovic O**, Dzamic Z, Milojevic B, Nikic P, Mimic A, Bumbasirevic U, Vuksanovic A, Petronic DM, Papatsoris A, Skolarikos A. Pulsed versus continuous mode fluoroscopy during PCNL: safety and effectiveness comparison in a case series study. Urolithiasis. 2016 Apr 28. [Epub ahead of print]  
DOI: 10.1007/s00240-016-0885-6.

## **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Procena efekata perkutane nefrolitolapaksije u lečenju bolesnika sa kamenom u bubregu**” dr Otaša Durutovića predstavlja originalni naučni doprinos na polju endoskopskog lečenja masivne kalkuloze bubrega. Ovo istraživanje je nastalo kao rezultat uvođenja u rutinsku kliničku praksu nove hirurške tehnike. Rezultati rasvetljavaju kako uspešnost, tako i bezbednost perkutane nefrolitolapaksije na velikom uzorku bolesnika, operisanih u tercijernoj Univerzitetskoj zdravstvenoj ustanovi. Na osnovu prikazanih rezultata moguće je dati pouzdanu procenu efikasnosti procedure u zavisnosti od kompleksnosti kalkulusa. U poređenju sa do sada primenjivanim procedurama i/ili operativnim tehnikama, perkutana nefrolitolapaksija unapređuje efikasnost lečenja masivne kalkuloze bubrega, kombinujući efikasnost sa visokom bezbednošću i komforom po same bolesnike. Obzirom na ipak prisutnu invazivnost ogledanu u perkutanom ulasku instrumentarijumom do kamena u bubregu, istraživanje otklanja nedoumice na polju štetnog uticaja procedure na bubrežnu funkciju. Naročit naučni doprinos istraživanje sadrži u rezultatima na polju optimizacije i racionalizacije upotrebljene fluoroskopije. Korišćenje ultrazvuka u kombinaciji sa pulsnom fluoroskopijom, kontrolisanom od strane samog operatora, dovodi do najnižih publikovanih nivoa izloženosti jonizujućem zračenju, kako samog bolesnika, tako i hirurškog tima. Imajući u vidu da su bolesnici sa kalkulozom bubrega u toku svog životnog veka izloženi mnogobrojnim ekspozicijama radiološkim procedurama, ali i da je broj hirurga i centara koji uspešno sporovode ovu metodu u lečenju mali, smanjenje izloženosti zračenju predstavljeno je kao jedan od imperativa na polju daljeg unapređenja savremenih metoda lečenja kalkuloze urotrakta.

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 imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Otaša Durutovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.05. 2016.

**Članovi Komisije:**

**Mentor:**

**Prof. dr Dragica Milenković-Petronić**

**Prof. dr Zoran Džamić**

---

---

**Prof. dr Aleksandar Vuksanović**

---

**Prof. dr Goran Marušić**

---