

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA

### UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 07.04. 2017. godine, broj 5940/11 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena efekata operativnog le enja benignog uve anja prostate na simptome donjeg urinarnog trakta i kvalitet života“

kandidata dr Uroša Babi a, zaposlenog na Urološkoj klinici u Beogradu, KCS, kao lekar specijalista urologije. Mentor je Prof. dr Zoran Džami , komentor Prof. dr Vesna Bjegovi Mikanovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Cane Tuli , redovni profesor, Urološka klinika KCS, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Miodrag Lazi , redovni profesor, Klinika za urologiju KBC “Dr Dragiša Mišovi -Dedinje”, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Vladimir Ban evi , Docent Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije

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

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Uroša Babi a napisana je na 133 strane i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, ispitanici i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 42 grafikona, 43 tabele i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodnom poglavlju su** prikazani nacionalni i me unarodni epidemiološki podaci o benignoj hiperplaziji prostate (BPH) i simptomima donjeg urinarnog trakta (*lower urinary tract symptoms*-LUTS). Opisani su poznati etiološki uzroci za nastanak BPH i anatomske karakteristike prostate.

Detaljno su objašnjeni upitnici-simptom skorovi koji se prema preporukama vodi a klinike prakse moraju koristiti kao neizostavni algoritam za procenu težine LUTS-a.

Apostrofirane su prednosti upitnika koji se koristi u studiji- ICS male SF (International Continence Society male short form questionnaire), u odnosu na druge dostupne upitnike, odnosno one koji se naj eš e koriste u svakodnevnoj praksi.

Klini ki algoritam ispitivanja, odnosno dijagnostike BPH, je hronološki obra en, sa posebnim osvrtom na ultrazvu no ispitivanje prostate i rezidualnog urina, odnosno urodinamsko ispitivanje-uoflometriju, dva instrumenta koja su koriš ena i u samoj studiji kao metode ispitivanja pacijenata.

U nastavku su obra ene metode le enja, a akcenat je stavljen na dve metode koje su primenjivane u ovoj studiji: Transuretralnoj resekciji prostate (TURP), i transvezikalnoj prostatektomiji (PTV). Opisani su i noviji modaliteti le enja koji se tek uvode u klini ku praksu u Srbiji.

U završnom delu je dato detaljno objašnjenje koncepta kvaliteta života. Objasnjena je istorija interesovanja za ovu disciplinu, aktuelne definicije, komponente kvaliteta života odnosno

instrumenti merenja i merenje kvaliteta života, a predstavljene su i studije iz oblasti urologije koje se bave ovom tematikom.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od kulturalne adaptacije i validacije upitnika ICS-male SF za srpsku populaciju. Slede i cilj je procena uticaja operativnog le enja BPH na LUTS. I poslednji cilj je bila procena kvaliteta života pacijenata pre i posle operativnog le enja BPH

U poglavlju **Materijal i metode** jasno je navedeno je da je prvi deo ispitivanja koji se ti e validacije upitnika sproveden u KBC „Dr Dragiša Mišovi -Dedinje“, a drugi deo koji se ti e procene uticaja operativnog le enja BPH na LUTSi sledstvenih implikacija na kvaliteta života pacijenata je sproveden na Klinici za urologiju KCS, Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Svi rezultati su predstavljeni tabelarno i grafi ki. Od analiti kih statisti kih metoda su koriš eni testovi razlike (Hi-kvadrat test, t test, Mann-Whitney U test) i analiza povezanosti. Od analiza povezanosti su koriš eni korelaciona analiza (Pirsonova i Spirmanova), linearna regresiona analiza (za numerička zavisna obeležja posmatranja) i logisti ka regresiona analiza (za atributivna dihotomna zavisna obeležja posmatranja).

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati. Rezultati istraživanja su prikazani sa 42 grafikona i 43 tabele, grupisanih u nekoliko celina.

U prvoj celini je obra ena validacija upitnika ICS male SF. Obra ena je distribucija ispitanika po ispitivanim grupama u odnosu na svako pitanje iz ovog upitnika, a onda je na kraju testirana razlika skorova izme u ispitivanih grupa.

U drugoj celini je obra en efekat hirurške intervencije na kvalitet života kod pacijenata sa BPH. Obra ene su vrednosti nalaza dobijenih ultrazvu nim pregledom i urofloumetrijom pre i posle operacije, a zatim je ura ena uporedna analiza skorova upitniika ICS male SF pre i posle operativnog le enja.

U zadnjoj celini je prikazana analiza svake dimenzije kvaliteta života kao i zbirnih skorova merenih upitnikom SF 36, i to pre i posle operativnog le enja.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, sa pore enjem podataka drugih istraživanja i dobijenih rezultata doktorske disertacije, uz uporedni pregled literature.

Podeljena na nekoliko celina u kojima se obra uju: epidemiološki aspekti, validacija upitnika ICS male SF obradom svakog pitanja upitnika ponaosob, analiza interne konzistentnosti upitnika i test-retest, kao i korelacija ICS male SF skorai IPSS skora, zatim su obra eni zastupljenost primenjivanih operacija, akutna retencija urina kao komplikacija BPH, zna aj volumena prostate za progresiju bolesti, te vrednosti rezidualnog urina i urofloumetrije kao indikatora potrebe za operativnim le enjem, i kao pokazatelje ishoda operacije. Diskutovane su promene vrednosti upitnika ICS male SF pre i posle operacije, kao i promene vrednosti svakog od domena kvaliteta života koji ispituje upitnik za procenu kvaliteta života SF 36.

U poglavlju **Zaklju ci** su sažeto prikazani najvažniji nalazi koji su proistekli iz rezultata rada.

Kandidat je iz svojih rezultata izveo jasne i nedvosmislene zaklju ke:

1. Za potrebe dobijanja upitnika identitnog originalnoj Engleskoj verziji, ICS male SF upitnik je uspešno preveden na Srpski jezik. Srpska verzija je pokazala zadovoljavaju u pouzdanost i validnost. Srpska verzija ICS male SF upitnika bi mogla biti koriš ena u rutinskoj praksi kao jednostavni i sveobuhvatni alat za procenu težine LUTS-a, i to jednako simptoma mokrenja i inkontinencije.
2. Prednost ICS male SF upitnika u odnosu na IPSS skor koji se danas dominantno upotrebljava u klini koj praksi je u preciznijoj proceni težine simptoma inkontinencije koji su prili no zapostavljeni u IPSS-u, ali i u proceni težine simptoma mokrenja.
3. Potreba za uvo enjem jednog ovakvog instrumenta se ogleda u injenici da u sistemu zdravstvene zaštite sa skromnim resursima, kakav je i srpski, svaki instrument koji doprinosi dijagnostici i proceni terapijskih rezultata, a ne proizvodi direktne troškove predstavlja zna ajno sredstvo lekara prakti ara. Glavni doprinos ove studije sastoji se u klini koj optimizaciji postavljanja dijagnoze i izbora adekvatnog medikamentoznog ili hirurškog tretmana endoskopskom ili klasi nom hirurškom rekonstrukcijom. S obzirom na

brojnost populacije koja pati od ovih problema to ima značajne kliničke ali i socio-ekonomske implikacije. Istovremeno se potvrđuje teorijsko načelo da je pacijent ili čovek koji oseća određenu patnju, izvor informacija o rezultatima dijagnostike i primenjene terapije, od takozvanih objektiviziranih i u praktičnoj medicini favorizovanih dijagnostičkih instrumenata, koji se nažalost kako zbog nedostatka vremena lekara, tako i ponekad strpljenja primenjuju kao *conditio sine qua non* u svakodnevnom radu.

4. U cilju sveobuhvatne, precizne i individualne evaluacije kliničkih parametara, odnosno težine bolesti, i potrebe za operativnim lečenjem BPH, sa kurativnim intencijama, mandatorno je sprovesti istav algoritam kliničkih pretraga koje su sprovedene i u ovoj studiji. Dalja razrada i svakodnevna primena ovog ili unapređenih upitnika za određivanje „simptom skora“, pogotovu pre i nakon predviđenog operativnog zahvata prostate u vezi LUTS, može postati deo rutinske prakse u urologiji, a rezultati deo medicinske dokumentacije, pre i nakon primenjenog načina lečenja.
5. TURP je u našoj urologiji zlatni standard za lečenje prostate manjih dimenzija, dok PTV i dalje, do uvođenja tehnološki novijih i savremenijih modaliteta, ima značajno mesto u rutinskoj praksi.
6. Ovo je prva studija sprovedena u Srbiji, koja se bavi procenom efekata operativnog lečenja BPH, kao jednog od glavnih uzroka LUTS-a, na sve pojedinačne dimenzije kvaliteta života. Na osnovu rezultata SF-36 upitnika o kvalitetu života jasno je da nakon intervencije postoji poboljšanje kvaliteta života. Gotovo sve dimenzije kvaliteta života osim mentalnog zdravlja statistički značajno se menjaju ka većem skor, što jasno sugeriše na uticaj intervencije na sam kvalitet života. Neke promene su izrazito velike (npr. emocionalna uloga) dok su neke male (npr. ukupno zdravlje).
7. Iskustva naše studije su da operativno lečenje BPH kao uzroka LUTS-a, i to i endoskopsko i klasično hirurško, dovodi do poboljšanja objektivnih kliničkih parametara, oslobađanja od katetera, smanjenja rezidualnog urina, povećanja Qmax-a, ali i poboljšanja subjektivnih parametara, prikazanih statistički značajnim smanjenjem skora simptoma

mokrenja i inkontinencije merenih upitnikom ICS male SF, i poboljšanja HRQoL merenih upitnikom SF 36.

Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 226 referenci.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Rezultati su podeljeni u dve celine. Prva celina se odnosi na validaciju upitnika ICS male SF, dok se druga celina odnosi na procenu klini kih parametara i kvaliteta života pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate pre i posle operativnog le enja.

Prvi deo studije inio je uzorak od 115 pacijenata. Validacijom ICS maleSF upitnika je ustanovljena visoka interna konzistentnost u obedimenzije, mokrenja (Cronbach's alfa = 0.916) i inkontinencije (Cronbach's alfa = 0.763). Pore enje prose nih rezultata izme u pacijenata i kontrolne grupe je pokazalo zna ajne razlike u obe dimenzije: mokrenje (med = 8 vs. med = 0; <0,001) i inkontinencija (med = 3 vs. med = 0; p<0.001). Interklasna korelacija pokazuje veliku validnost test-retest u obe dimenzije, mokrenje ICC =0.992 (p<0.001) i inkontinencija ICC = 0.989 (p<0.001). Korelacionom analizom je utvr ena visoka saglasnost izme u ICS male SF i dimenzije mokrenja IPSS upitnika ( = 0.943; p< 0.001).

U delu studije koji se odnosi na operativno le enje pacijenata sa benignom hiperplazijom prostate, njih 74, utvr eno je da postoji evidentno smanjenje skora mokrenja ( $13,5\pm 3,3$  pre i  $1,5\pm 1,4$  posle operacije) i inkontinencije ( $5,7\pm 3,9$  pre i  $0,6\pm 0,8$  posle operacije). Zna ajno poboljšanje kvaliteta života je zapaženo u svim dimenzijama, ali naro ito u emocionalnom zdravlju. Pore njem totalnih skorova je prime eno da su mentalni i psihi ki skorovi zna ajno poboljšani. Korelacija izme u promene skora mokrenja i inkontinencije sa promenom skora kvaliteta života pokazuje da je jedino zna ajna korelacija sa mentalnom skorom, dok nije prona ena zna ajna korelacija sa fizi kim skorom.

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

Ve ina rezultata dobijenih u disertaciji su podržali postavljene hipoteze.

U delu disertacije koja se bavi validacijom su ponaosob ispitana sva pitanja iz upitnika (simptomi mokrenja, inkontinencije i simptomi nakon mokrenja, kao i pitanja koja se ti u

frekvencije mokrenja tokom dana i tokom noći i pitanje koje ispituje uticaj mokrenja na kvalitet života). Dobijene vrednosti kod pacijenata su značajno različite u odnosu na vrednosti kontrolne grupe, a u velikoj meri slične rezultatima dobijenim u velikim studijama koja se bave simptomima donjeg urinarnog trakta (Irwin DE i sar. 2009, Lee Y-S i sar. 2011, Tikkinen KA i sar. 2010). Urađena je i analiza interne konzistentnosti upitnika a urađena je u cilju procene koliko pitanja iz upitnika mere istu dimenziju upitnika. Analiza interne konzistentnosti je pokazala da su ove dimenzije upitnika (mokrenje i inkontinencija) visoko konzistentne i da nema potrebe da se bilo koje pitanje izbacuje iz upitnika. Test-retest upitnika je urađen u cilju validacije ponovljivosti rezultata. Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da se radi o visokoj ponovljivosti upitnika, odnosno skorova. To je i očekivano, jer su tegobe koje pacijent oseća bez fluktuacija u vremenu pa je sedmodnevni razmak između testa i retesta bio dovoljan da pokaže visoku test-retest validnost upitnika. Zatim je urađena i korelacija ICS male SF skora i IPSS skora-Validacija ispitivanog upitnika poređenjem sa već postojećim upitnikom, koji meri istu ili sličnu stvar je gotovo standard u svakoj validaciji (Barry MJ i sar. 1992). Slaganje ICS male SF i IPSS-a je očekivano velika. Naime, određeni broj pitanja je sličan ili gotovo identičan pa je i očekivano da slaganje ova dva bude visoko.

U delu ispitivanja koji se bavi uticajem hirurškog lečenja je utvrđeno da je zastupljenost operativnih modela (TURP i PTV) sličan onoj u dostupnoj literaturi (Serretta V i sar. 2002).

Mereni volumen prostate i količina rezidualnog urina kao i AUR su slični dostupnim studijama značajni prediktori progresije bolesti, i u značajnoj meri određuju potrebu za operativnim lečenjem kao i odabir modaliteta lečenja (Mochtar CA i sar. 2006). Urofloumetrija je nezostavni deo dijagnostičkog algoritma a može se koristiti i za procenu efekata operacije BPH. Preoperativno niske vrednosti Q-max-a su govornice u prilog potrebe za operativnim lečenjem, a značajno postoperativno poboljšanje kod velike većine pacijenata je, slično dostupnim studijama, pokazalo efikasnost hirurškog modela lečenja kod pravih indikacija (Lee SW i sar. 2013).

U zadnjem delu studije su korišćenjem upitnika za procenu kvaliteta života SF 36 (Ware JE 1992). Preoperativno je utvrđeno da simptomi donjeg urinarnog trakta značajno utiču na gotovo sve domene kvaliteta života, a da je inkontinencija naročito narušava sve domene kvaliteta života, naročito socijalnu funkciju (Engstrom G i sar. 2006). Na kraju je učinjena komparativna analiza ukupnog fizičkog i ukupnog mentalnog skora pre i posle operacije. Dobijeni rezultat statističke analize nesumnjivo ukazuje na značajan porast ukupnih skorova

nakon operacije, što govori u prilog opravdanosti i svrshodnosti operacije, odnosno na uticaj LUTS-a na ove kategorije pre operativnog leenja. Sli ni rezultati su zastupljeni u dostupnoj literaturi (Welch G i sar. 2002). Sledstveno prethodnom je ura ena i procena ukupnog kvaliteta života pre i posle operacije. Ukupni skor kvaliteta života ima zna ajno ve u vrednost posle intervencije u odnosu na vrednost pre intervencije. Snižen ukupni skor kvaliteta života je svojstven i studiji Quek i sar. Iz 2005. god., studiji Haltbakk i sar. Iz 2005. godine koja naro ito apostrofira populaciju odmaklog životnog doba. Sli no rezultatima disertacije, meta analiza Ahyai i sar. Iz 2007. godine se izme u ostalog bavi i implikacijama endoskopske operacije prostate na HRQol, pa tako pokazuju da TURP, dovodi do poboljšanja ukupnog skora kvaliteta života ( $p>0.3$ ). Varkarakis i sar. u radu iz 2004. godine pokazuju hronologiju statisti ki zna ajnog poboljšanja Qol skora nakon PTV-a, i to u neposrednom postoperativnom toku, a zatim 8 i 12 meseci nakon operacije.

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

1. **Babic U**, Santric-Milicevic M, Bjegovic-Mikanovic V, Argirovic A, Stjepanovic M, Lazovic D, Nale D, Perovic M, Dugalic S, Vukotic V. Cross-cultural adaptation and validation of the Serbian version of the ICS SF male questionnaire. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:673196.
2. **Babic U**, Santric-Milicevic M, Terzic Z, Argirovic A, Kojic D, Stjepanovic M, Lazovic D, Bjegovic-Mikanovic V, Vukotic V. Impact of Voiding and Incontinence Symptoms on Health-Related Life Quality in Serbian Male Population. *Urol J*. 2015 Jul 1;12(3):2196-203
3. **Babi U**, Soldatovi I, Vukovi I, Dragi evi S, or evi D, A imovi M, Šantri V, Džami Z, Vuksanovi A. Impact of surgical treatment of benign prostate hyperplasia on lower urinary tract symptoms (luts) and quality of life. *Vojnosanitetskipregled* (2017); Online First April, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170227062B>

#### **E) Zaklju ak (obrazloženje nau nog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Procena efekata operativnog leenja benignog uve anja prostate na simptome donjeg urinarnog trakta i kvalitet života” Uroša Babi a predstavlja originalni nau ni doprinos u razumevanju neophodnosti uvo enja u klini ku upotrebu novih simptom skorova za precizno odre ivanje težina simptoma donjeg urinarnog trakta.



Validacija i kulturalna adaptacija upitnika SF male SF na srpski jezik je mera koja našim kliničarima, kao i kliničarima iz regiona, stavlja na raspolaganje jedan novi, kvalitetni i pouzdani upitnik, razumljiv i jednostavan za popunjavanje, koji predstavlja alternativu IPSS upitniku koji je danas u širokoj primeni. Utvrđeno je da se upotrebom ovog upitnika vrlo precizno ispituje težina svakog od simptoma donjeg urinarnog trakta, a naročita prednost u odnosu na IPSS upitnik je u mogućnosti da sa novim pitanjima koji ispituju prisustvo i težinu inkontinencije, se proceni i taj aspekt simptomatologije. Inkontinencija je potpuno zanemarena IPSS upitnikom, a brojne studije objavljene prethodnih godina su pokazale da je veoma zastupljena u muškoj populaciji, i da naročito teško narušavaju kvalitet života.

Drugim delom studije je takođe prvi put na ovim prostorima napravljena procena rezultata operativnog lečenja BPH. Procena je napravljena preoperativnim i postoperativnim ispitivanjem kliničkih parametara, i simptom skorom odnosno upitnikom SF 36 za procenu kvaliteta života. Utvrđeno je da simptomi donjeg urinarnog trakta narušavaju sve dimenzije kvaliteta života, naročito emocionalnu ulogu. Studijom je utvrđeno da operativno lečenje BPH dovodi do redukcije svih simptoma, odnosno do popravljivanja kliničkih parametara (smanjenje rezidualnog urina, poboljšanja uroflowmetrijskih nalaza) i smanjenja ukupnog simptom skora ispitanog upitnikom ICS male SF, odnosno poboljšanja skora kvaliteta života ispitanog upitnikom SF-36.

Ovom studijom je utvrđeno da je upitnik ICS male SF validni i pouzdani upitnik, kompletniji od IPSS upitnika. Potreba za uvođenjem jednog ovakvog instrumenta se ogleda u činjenici da u sistemu zdravstvene zaštite sa skromnim resursima, kakav je i srpski, svaki instrument koji doprinosi dijagnostici i proceni terapijskih rezultata, a ne proizvodi direktne troškove, predstavlja značajno sredstvo lekara praktičara. Glavni doprinos ove studije sastoji se u kliničkoj optimizaciji postavljanja dijagnoze i izbora adekvatnog medikamentoznog ili hirurškog tretmana endoskopskom ili klasičnom hirurškom rekonstrukcijom. Obzirom na brojnost populacije koja pati od ovih problema to ima značajne kliničke ali i socio-ekonomske implikacije. Istovremeno se potvrđuje teorijsko načelo da je pacijent ili čovek koji oseća određenu patnju, izvor informacija o rezultatima dijagnostike i primenjene terapije, od takozvanih objektiviziranih i u praktičnoj medicini favorizovanih dijagnostičkih instrumenata, koji se nažalost kako zbog nedostajanja vremena lekara, tako i ponekad strpljenja primenjuju kao *conditio sine qua non* u svakodnevnom radu.

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, imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Uroša Babića i odobri njegovu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, jun. 2017.

Članovi Komisije:

Prof. dr Čane Tuli

---

Komentor

Prof. dr Miodrag Lazić

---

Doc. Dr. Vladimir Banjević

---

Mentor:

Prof. dr Zoran Džamić

---

Prof. dr Vesna Bječković-Mikanović

---