

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
ФАКУЛТЕТ:



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Образац - 2		
Примљено:	21.10.2017.	
Орг. јед.	Број	Прилог
18/4.	125	/17

ИЗВЈЕШТАЈ

о оијени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовао комисију: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Бањалука

Датум именовања комисије: 31.08.2017

Број одлуке: 18/3. 576/2017

Састав комисије:

1. Душко Васић	Редовни професор	Медицина/Хирургија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци	Предсједник	Функција у комисији
Установа у којој је запослен-а		
2. Целалудин Јунузовић	Редовни професор	Медицина/Хирургија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Сарајеву	Члан	Функција у комисији
Установа у којој је запослен-а		
3. Сњежана Милићевић	Редовни професор	Медицина/Хирургија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци	Члан	Функција у комисији
Установа у којој је запослен-а		
4.	Презиме и име	Звање
		Научно поље и ужа научна област
	Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији
5.		

Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Установа у којој је запослен-а	Функција у комисији	

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Име, име једног родитеља, презиме: Јелана (Божо) Ковачевић-Прстојевић
2. Датум рођења: 24.10.1971 Мјесто и држава рођења: Сарајево, БиХ

II.1 Основне студије

Година уписа: 1990 Година завршетка: 1999 Просјечна оцјена током студија: 8.62

Универзитет: Универзитет у Сарајеву
 Факултет/и: Медицински факултет
 Студијски програм: Медицина
 Звање: доктор медицине

II.2 Мастер или магистарске студије

Година уписа: 1999 Година завршетка: 2001 Просјечна оцјена током студија: 10.0

Универзитет: Универзитет у Сарајеву
 Факултет/и: Медицински факултет
 Студијски програм: Медицина
 Звање: Магистар медицинских наука
 Научна област: Медицина/Урологија
 Наслов завршног рада: Утицај вантажесних разбијања каменаца у односу на величину каменца, његову локализацију у уринарном тракту, те морфолошку структуру каменца

II.3 Докторске студије

Година уписа:
 Факултет/и:
 Студијски програм:

Број ЕЦТС до сада остварених:

Просјечна оцјена током студија:

II.4 Приказ научних и стручних радова кандидата

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија ¹
1.	Lepara Z, Junuzović Dž, Kulovac B, Sadović S, Kovačević J , Lepara O, Fajkić A, Bašić E. Elevated serum CRP level as potential biomarker of different stage of bladder cancer. FOLIA MED FAC MED UNIV SARAEVIENSIS. 2014;49(2):81-86.	

Кратак опис садржине: : Циљ овог истраживања био је процијенити концентрацију серумске Ц-реактивне бјеланчевине (ЦРП) у болесника с карциномом мокраћног мјехура те одредити његову могућу улогу као биомаркера у диференцијацији различитих стадија болести. Истраживање је обухватило 90 болесника с карциномом мјехура који су подијељени у 3 скупине: 30 болесника с неинвазивним, површним (Ta), 30 болесника с површинским (T1) и 30 болесника с инвазивним (T2-T4) карциномом мјехура. Рazine ЦРП у серуму у скupини болесника T2-T4 биле су 8,65 (3,20-18,20) мг / дЛ и значајно су веће у успоредби с ЦРП серумом у Ta скупини пацијената (1,55 (0,67-3,35) мг / дЛ; <0,005), T1 група (1,90 (1,27-7,20) мг / дЛ, p = 0,006) и успоређена с контролном скupином пацијената (1,20 (0,90-2,10) мг / дЛ, p <0,005). Вишеструка линеарна регресија показала је да је разина серумског ЦРП независно повезана с величином тумора ($\beta = 0.376$, p <0.001). Постојала је неовисна позитивна повезаност између ЦРП и високог потенцијала напредовања карцинома мокраћног мјехура.

Закључили смо да би ЦРП могао имати значајну улогу као биомаркер за дијагнозу ове болести, с посебном пажњом на његову могућу улогу у разликовању различитих стадија болести.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** **НЕ** **ДЈЕЛИМИЧНО**

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
2.	Kovačević-Prstojević J , Junuzović Dž, Hasanbegović M, Lepara Z, Selimović M. Characteristics of calculi in the urinary tract. MATER SOCIO MED. 2014; 26(5):297-302.	

¹ Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публиковању научних публикација („Службени гласник РС“, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС“, бр. 102/14).

Кратак опис садржине:

Уклањање камена је детерминисано величином и локализацијом. Камен из уретера у 80% случајева може се спонтано уклонити. Ако камен због својих карактеристика није спонтано елиминисан, подузимају се даљни кораци и терапеутски протоколи за рјешавање овог проблема. Студија је проведена је у Уролошкој клиници Клиничког центра Универзитета у Сарајеву у раздобљу од 2007. до 2013. године. Истраживање је обухватило 404 болесника с каменцима уринарног тракта који су се лијечили ESWL методом. ESWL поступак се обавља на апарату Siemens Model Lithostar Multiline, који има комбиновани ултразвучни и флуороскопски приказ, велику густоћу енергије како би се постигао оптималан фокус (без оштећења околног ткива) и минимална бол која у ријетким случајевима захтијева благу аналго седација. Од укупно 404 болесника укључених у студију било је 57,92% мушкараца и 42,8% жена, са односом мушкарац: жена 1,2: 1, док је најчешћа добна скупина у узорку болесника с уролитијазом била између 35 и 45 година (27%). Просјечна величина каменаца код мушкараца и жене била је 12 mm. Најчешћи тип каменца код жене и мушкараца био је калцијски тип конкремента. У млађих болесника најчешћи су каменци калцијски, с повећањем старост испитаника појављују се поред калцијских и инфективних каменци. Друге врсте каменаца били су мање заступљени у обје сполне скupине. Радом је доказана значајна корелација између величине камена и његове локализације у бубрезима. Участалост камења била је знатно већа у горњој половици, али конкременти величине преко 10 mm знатно су више присутни у доњем дијелу бубрега. Није постојала статистички значајна повезаност између величине конкремената и личне анамнезе, али статистички значајна корелација налази се између величине камена и позитивне породичне анамнезе везане за уролитијазу. Такођер је постојала значајна корелација између величине камена и његове локализације (медијални дио / пијелон). Конкременти до 10 mm чешће су локализирани медијално, а они већи од 10 mm нешто су чешћи у пијелону.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** **НЕ** **ДЈЕЛИМИЧНО**

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
3.	Junuzović Dž, Kovačević-Prstojević J, Hasanbegović M, Lepara Z. Evaluation of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL): efficacy in treatment of urinary system stones. ACTA INFORM MED. 2014;22(5):309-314.	

Кратак опис садржине:

ESWL третман је прва линија лијечења каменаца уринарног тракта, али још увијек нема јасно дефинисаних граница и препорука за његову употребу у лијечењу уринарних каменаца, овисно о њиховој локацији, величини и морфолошкој структури. Ово поставља питање ефикасности ESWL овисно о карактеристикама уринарних каменаца. Циљ рада је био да се утврди да ли постоји оптимални број ESWL третмана који доводи до дезинтеграције и спонтане елиминације конкремената, те утврдити да ли оптимални број ESWL третмана који доводи до дезинтеграције каменаца и спонтане елиминације овиси о морфолошкој структури камења, њиховој величини и положају у мокраћном тракту. Постојала је значајна позитивна корелација између величине камена и броја третмана у укупном узорку. Најчешћи број третмана у узорку био је 5 третмана (24%). Анализа ROC кривулje, показала је да уколико су конкременти већи од 14,5 mm, а потребно је више од више од 4,5 ESWL да би се постигла дезинтеграција конкремента, конкременти спадају у скupину тврдих конкремената. Нађено је да је број ESWL третмана већи за конкременте у пијелону него за исти медијално локализован у бубрегу. Није било статистички значајне корелације између броја третмана и локализације камена у уретеру, као и статистички значајне корелације између величине камена и локализације каменца у уретеру.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
4.	Hasanbegović M, Aganović D, Kovačević-Prstojević J. Results of urodynamic study in children with voiding dysfunction. MED ŽURNAL. 2012;18(4):258-263.	

Кратак опис садржине :

Уродинамика даје најбољи увид у патолошку дисфункцијску мокрења и након тога, правилан третман и праћење учинака лијекова. Педијатријско уродинамско мјерење има своје специфичне особине у упоредби с уродинамиком у одраслих болесника. Циљ: Утврдити индикације и важност уродинамичког мјерења у дијагностици дисфункције

пражњења.

Узорак и методологија: У раздобљу од јануара 2002. до априла 2012. године укупно је било 407 уродинамичких студија, у 277 дјеце, од тога 215 дјевојчица (77,6%) и 62 дјечака (22,4%). Средња доб пацијената износила је $8 \pm 3,3$ године, у распону од 10 мјесеци до 15 година. Израђене су цистометрије (ЦМГ), испитивање притисак / проток (ПФС) у комбинацији с електромиографијом (ЕМГ) и урофлоуметрије са одређивањем преосталог урина у старије дјеци. Резултати: Пацијенти су били усмјерени на уродинамички преглед због симптома учесталости и хитности, инконтиненције, ноћне енурезе, потврђеног весикоуретералног рефлукса (ВУР), рекурентних инфекција мокраћних поремећаја, такођер због стања након операције ВУР или операције мијеломенингокела. Сљедећи резултати добивени су након завршеног УДМ-а: у 127 (45,8%) дјеце се сумња на неуролошки поремећај доњег уринарног тракта. Неуролошко дисфункционално пражњење потврђено је у 32 (11,5%) дјеце; код 59 пацијената (21,2%) потврђена је прекомјерна активност детрузора (хитност) која се није могла повезати с неуролошким поремећајем; моносимптоматска ноћна енуреза у 10 пацијената (3,6%); хипоконтрактилни детрузор (DUA) потврђен је у 10 (3,6%) дјеце. У 40 (14,4%) пацијената није било могуће открити абнормалност током УДМ-а. Уродинамичко мјерење показало је да је код 67 дјеце с везикоуретралним рефлуксом присутна дисфункција мокрења у 30 (44,7%) дјеце, док је у 34 болесника након операције ВУР установљено да је дисфункција мокрења главни узрок неуспјешне операције ВУР.

Закључак: Дијагноза узрока и облика дисфункције мокраћног система није лаган задатак, приступ дјечијем пацијенту треба бити мултидисциплинарен, где је уродинамички преглед врло важан.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Р. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
5.	Junuzović Dž, Hasanbegović M, Kovačević-Prstojević J. The incidence of acquired urinary tract infections in patients after transurethral resection of bladder tumors. MAT SOC MED. 2011;23(2):91-92.	

Кратак опис садржине: TURBT је честа оперативна процедура на Уролошкој клиници КЦУС са ријетким компликацијама у које спада и уринарна инфекција. У ретроспективној студији у коју је укључено 512 пацијента; 159 пацијената (31,1%)- прва група - није било под антибиотском профилаксом док 353 (68,9%) – друга група - пацијената је примала

антибиотску профилаксу.

- У првој групи симптоматска уринарна инфекција се развила код 22 (13,8%), а бактеријемија код 5 (3,1%) пацијената.
- У другој групи симптоматска уринарна инфекција се развила код 78 пацијената (22,1%), а бактеријемија код 2 (0,57%).

На основу добивених резултата, инциденца уринарне инфекције је била већа у групи пацијената који су примали антибиотску профилаксу, тј. код пацијената са претходно наведеним ризиком факторима и присуством некротичног тумора. Такође, број пацијената са бактеријемијом је био већи у скупини пацијената који нису примали антибиотску профилаксу. Пратећи актуелну медицинску литературу и инструкције савремених уролошких водића о антибиотској профилакси, инциденца симптоматске уринарне инфекције након TURBT на нашој Клиници је у референтним оквирима.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
6.	Junuzović Dž, Hasanbegović M, Kovačević-Prstojević J. Incidenca stečenih infekcija urinarnog trakta kod pacijenata nakon transuretralne resekcije tumora mokraćnog mjehura na Klinici za urologiju KCUS-a u periodu od 1.01.2008. do 1.06.2009. godine. KONGRES O KONTROLI BOLNIČKIH INFEKCIJA BOSNE I HERCEGOVINE sa međunarodnim učešćem, 2. Zbornik apstrakata = SECOND CONGRESS OF HOSPITAL INFECTION CONTROL BOSNIA AND HERZEGOVINA with international participation: Book of Abstract. Tuzla: Udruženje mikrobiologa BiH = Microbiology Society of B&H, 2009: 52.	

Кратак опис садржине: Трансуретрална ресекција (TUR) тумора мокраћној мјехура је хируршки третман за видљиве туморе мокраћног мјехура и изводи се да би се уклонио тумор и узели узорци за патохистолошки преглед, како би се одредио стадиј и градус тумора. TURBT је оперативни захват који се свакодневно изводи на клиници за Урологију КЦУС-а. Као и за све остale ендоуролошке процедуре, у правилу урин мора преоперативно бити стерилан. Пацијенти са преоперативно асимптоматском бактериуријом, имају већи ризик од настања бактеријемије и сепсе. У уролошким водићима, антибиотска профилакса код TURBT се само даје у случајевима ризичних пацијената и некротичних

тумора. Истраживање је било спроведено као ретроспективна студија у коју су укључени пациенти подвргнути хируршком третману TURBT-а којима је преоперативно урађен налаз урина, а постоперативно код клиничке манифестне УТИ, рађене су уринокултуре, те код клиничких индикација и хемокултуре. Укључени су пациенти само са преоперативно стерилним налазом урина. Извор података су историје болести. Обзиром на постављене циљеве овим радом доказали смо инциденцу уринарне инфекције након извођења ТУР тумора мокраћне бешике на нашој Клиници.

Рад припада проблематици докторске дисертације: **ДА** **НЕ** **ДЈЕЛИМИЧНО**

	Аутори, наслов, издавач, број страница	Категорија
7.	Junuzović Dž, Kovačević-Prstojević J , Hasanbegović M. Intrahospitalne urinarne infekcije kod pacijenata nakon instrumentalnog ili hirurškog tretmana na Klinici za urologiju KCUS-a u 2005.godini. SIMPOZIJ O KONTROLI BOLNIČKIH INFEKCIJA BOSNE I HERCEGOVINE sa međunarodnim učešćem, 4. Zbornik apstrakata i radova = The FOURTH SYMPOSIUM OF HOSPITAL INFECTION CONTROL OF BOSNIA AND HERZEGOVINA with International Participation. Book of Abstracts. Tuzla: Univerzitetski klinički centar Tuzla: Društvo mikrobiologa BiH = University Clinical Center Tuzla: Microbiology Society of B&H, 2006: 63-7.	

Кратак опис садржине : Циљ рада: Утврдити инциденцу болничких инфекција мокраћних органа, њихову етиологију и појављивање зависно од врсте лијечења које је изведено код пацијената Клинике за урологију Клиничког центра Универзитета у Сарајеву

Истраживање је проведено као ретроспективна студија која је укључивала пациенте након инструменталних манипулација или хируршког захвата на нашој Клиници током 2005. године. Извори података биле су историје болести. Резултати: Код 1063 пацијента који су били подвргнути инструменталној манипулацији или хируршком третману клинички манифестну уринарну инфекцију доказану уринокултурама смо имали код 85 пацијената – 7,9%. Најчешћи узрочници уринарних инфекција су били: *Proteus mirabilis* (48,2%), *Escherichia coli* (31,8%) *Enterococcus faecalis* (8,2%), *Staphilococcus epidermidis et faecalis* (7,1%). Интрахоспитална инфекција је доказана код 46 пацијената (54,1%) послије инструменталних манипулација: катетеризације (47,8), уретралне дилатације (15,2%), пласирања DJ стента и уретералне катетеризације (21,8%), цистоскопије (10,9%), уродинамских студија (4,3%), и код 39 пацијената (45,9%) послије хируршких третмана: отворени хируршки третман (61,4%), ТУР (33,4%) и ESWL (5,2%)

Закључак: Обзиром на циљеве, доказали смо у којем се постотку појављује инфекција

мокраћног мјехура на нашој Клиници, која је њезина етиолошка репрезентација, као и појављивање зависно од врсте третмана који је изведен код пацијената.

Рад припада проблематици докторске дисертације: ДА НЕ ДЈЕЛИМИЧНО

Да ли кандидат испуњава услове? ДА НЕ

III ПОДАЦИ О МЕНТОРУ/КОМЕНТОРУ

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Биографија проф. др Целалудина Јунузовића

Образовање: Основно, средње и високо образовање завршио је у Сарајеву. Након завршеног Медицинског факултета 1981. године, обавио је приправнички стаж, након чега је положио стручни испит доктора медицине. Од марта 1984. године упослен је на Уролошкој клиници УМЦ-а као љекар секундарац, а потом је био специјализант из хирургије - урологије од фебруара 1985. године. Специјалистички испит положио је 1989. године од када ради на пословима љекара специјалисте уролога. Звање примаријус стекао је 1995. године, након чега је изабран у научно звање асистента на предмету Хирургија и ратна хирургија, а након одбрањеног магистарског рада 1999. године изабран је у звање Вишег асистента, да би након успјешно одбрањене докторске дисертације 2003. године био изабран у наставно звање доцент медицинских наука 2004. године. Одлуком Наставно - научног вијећа 2009. године изабран је у звање ванредни професор, а 2015 изабран је у звање редовног професора.

Научна сарадња: Сарађује са институцијама Европске уролошке асоцијације (EAU) као и Европске школе урологије (ESU) у организацији курсева и промоцији знања из области урологије, као члан организационог одбора Трећег уролошког састанка за југоисточну Европу. Активан је у раду са Удружењем хирурга ФБиХ. Учесник је бројних клиничких испитивања. Под његовим mentorством је одбранјено 5 magistarskih teza i 5 doktorskih disertacija.

Биографија проф. др Сњежане Милићевић

Сњежана Милићевић је рођена 02.06.1964. године у Сарајеву, где је завршила основну школу, III Гимназију Браћа Рибар и потом 1983. године уписала Медицински факултет. Медицински факултет у Сарајеву је завршила 1989. године. Исте године, 1989. уписала је Постдипломски студиј на Медицинском факултету у Сарајеву и исти похађала школске 1989./1990. и 1990./1991. године. Због околности ратних збивања, постдипломски студиј је

наставила на Медицинском факултету у Бањалуци, уписом у III/IV семестар школске генерације 1997./1998. године. По избијању ратних сукоба, 09.05.1992. је изашла из Сарајева и са сарајевским колегама ратни период провела као љекар Клиничког центра Српско Сарајево. Специјализацију из хируршке гране-урологија је добила 1992. године као љекар Клиничког центра Српско Сарајево. Специјалистички испит је положила 1996. године. У Клиничком центру у Бањалуци ради од 1996. године, где обавља послове уролога и руководиоца, првобитно Клинике, а потом Одјела на Клиници за урологију. У више наврата је боравила на стручним едукацијама у иностранству. Магистарски рад под називом "Квантификација простатичних симптома након отворене простатектомије", под менторством проф. др Јован Николић из Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије је одбранила 2001. године на Медицинском факултету у Бањалуци. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бањалуци, а уз сагласност Универзитета у Бањалуци актом 05-41/02, 24.01.2002. године је изабрана у звање вишег асистента на предмету Хирургија. Докторску дисертацију под називом "Анализа успешности третмана бенигне хиперплазије простате методама отворене простатектомије и трансуретралне ресекције" под менторством проф. др Јован Николића из Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије је одбранила 25.06.2004. на Медицинском факултету Универзитета у Српском Сарајеву. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бањалуци, а уз сагласност Универзитета у Бањалуци, актом бр. 05-167/05 од 21.06.2005., изабрана је у звање доцента на предмету Хирургија на период од пет година. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бањалуци, а уз сагласност Универзитета у Бањалуци, актом бр. 05-3071-XXXVIII-14.04.7/10, од 15.07.2010., изабрана је у звање ванредног професора на предмету Хирургија на период од шест година. 2012. године изабрана је за редовног члана Академије медицинских наука Босне и Херцеговине. Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Бањалуци, а уз сагласност Универзитета у Бањалуци, 18.07.2016. изабрана је у звање редовног професора на предмету Хирургија. Предсједница је Удружења уролога Републике Српске и члан Друштва доктора медицине Републике Српске, Коморе доктора медицине Републике Српске, Донорске мреже БиХ (национални координатор за Републику Српску), те Европске Асоцијације Уролога (European Association of Urology EAU). Под њеним mentorstvom su odbranjene 3 magistarske teze, a član je Komisije za odbranu 4 doktorske disertacije.

Радови из области којој припада приједлог докторске дисертације:

P. бр.	Аутори, наслов, издавач, број страница Радови ментора:
1.	Alagić A ; Guzina T; Hiroš M; Grizelj B, and Junuzović Dž. Opstruktivne lezije urotrakta i njihove osobitosti i komplikacije. MEDICAL ARCHIVES, 1986; 40(5):237-40.
2.	Alagić A ; Semiz A, and Junuzović Dž. Prikaz teškog slučaja pionefroze u odmakloj trudnoći. MEDICAL ARCHIVES, 1987; 41(1-2):71-2.
3.	Junuzović Dž. <i>Opstruktivne uropatije trudnica tokom rata - etiološki faktori i terapijske metode</i> Magistarski rad. Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet ; 1999
4.	Junuzović Dz ; Kovačević-Prstojević J; Hasanbegović M. Intrahospitalne urinarne infekcije kod pacijenata nakon instrumentalnog ili hirurškog tretmana na Klinici za urologiju KCUS-a u 2005.godini. Simpozij o kontroli bolničkih infekcija BiH - sa međunarodnim učešćem, 4. Zbornik apstrakata i radova, Tuzla, 2006. Tuzla: Društvo mikrobiologa BiH, 2006: 63-68.
5.	Prić A ; Aganović D; Junuzović Dz , and Kulovac B. Komparativna studija efikasnosti, sigurnosti i upotrebe ispitivanih lijekova, kod pacijenata sa renalnom kolikom. MEDICAL ARCHIVES, 2006; 60 (6, Suppl.1):37-40
6.	Hiroš M; Huskić J; Selimović M; Sadović S; Spahović H, and Junuzović Dz. Shockwave Lithotripsy: Dose-Related Effects on Plasma Concentrations of Endothelin and Nitric Oxide. http://www.urotoday.com/287/conference reports/eau 2007 abstracts 32 stones eswl ed. EAU - Uro Today, 2007; 2007: abstract (771).
7.	Junuzović Dz ; Prić A; Bajramović S; Hasanbegović M, and Hadžiosmanović O.VODIĆ ZA UROLITIJAZU. Ministarstvo zdravstva Kantona Sarajevo: Institut za naučnoistraživački rad i razvoj

	Kliničkog centra Univerziteta Sarajevo; 2007. 40 str.: ilustr. WJ140 Juni 2007 (Dijagnostičko-terapijski vodič).
8.	Junuzović Dz; Lepara Z, and Bajramović S. Tretman komplikirane urolitijaze, etapno rješavanje. MEDICAL ARCHIVES, 2008; 62(1):60-62.
9.	Junuzović Dz; Lepara Z; Bajramović S, and Hadžiosmanović O. Kombinirani tretman koraliformne urolitijaze. MEDICAL JOURNAL. 2008; 14(1-2):59-63
10.	Junuzović Dž. URGENTNA UROLOGIJA: Dijagnoza i tretman. Institut za naučnoistraživački rad i razvoj KCU Sarajevo; 2008. 205 str.: ilustr.
10.	Junuzović Dz., Bajramović S. Hitna ekstrakorporealna litotripsijska tretman simptomatskih ureteralnih kamenaca. MEDICAL ARCHIVES, 2009; 63 (2):82-86
11.	Bajramović S; Junuzović Dz; Lepara Z, Hasanbegović M. Combination of Analgesic Therapy and Pain Tolerance During ESWL Treatment. Euro Urology 2010; 9(6, Suppl.):607 (S200). Notes: Abstracts of EAU 6th South Eastern European Meeting (SEEM), 1-2 October 2010, Istanbul, Turkey, European Association of Urology. http://seem.uroweb.org
12.	Junuzović Dz, Spahović A. Quality Assessment of Epidemiology, Therapy and Radiological Diagnosis of Renal Colic. ACTA INFORMATICA MEDICA, 2010; 18(4):203-206
13.	Tanović-Talić A, Lazović F, Junuzović Dz, Čengić-Hadžović M. Urosepsis after tibia surgery-case report. MATERIA SOCIO MEDICA, 2012.Jun; 24 (2,Suppl 1):20-31
14.	Junuzović Dž. URGENTNA UROLOGIJA - dijagnoza i tretman , drugo dopunjeno izdanje Institut za naučnoistraživački rad i razvoj KCU Sarajevo; 2012.-230 str.:ilustr.

15.	Junuzovic Dz. , Bajramovic S., Spahovic H. Urgent ESWL in the Treatment of Symptomatic Ureteral Stones-Extinct Procedure or Not? Abstracts of 33rd (SIU), 2013 Sept 08-12, Vancouver, Canada. Abstract UP311. Urology 82 (3 Supplement 1), September 2013:301
16.	Junuzović Dz. , Hasanbegović M., Risik Factors Analysis for Occurrence of Asymptomatic Bacteriuria After Endourological Procedure. MEDICAL ARCHIVES, 2014 Aug;68(4):249-253
17.	Junuzović Dz. Hasanbegović M., Zvizdić Š., Hamzić S., Zunić L., The Connection Between Endourological Procedures and Occurrence of Urinary Infectiones. MATERIA SOCIO MEDICA, 2014;26(4):237-241
18.	Kovacevic Prstojevic J, Junuzovic Dz , Hasanbegovic M, Lepara Z, Selimovic M: Characteristics of Calculi in the Urinary Tract. MATERIA SOCIO MEDICA, 2014; 26(5): 297-302
19.	Junuzovic Dz , Kovacevic Prstojevic J, Hasanbegovic M, Lepara Z. Evaluation of Extracorporal Shock Wave Lithotrisy (ESWL): Efficacy in Tratment of Urinary System Stones
20.	Junuzović Dz. OSNOVI UROLOGIJE SA ENDOSKOPIJOM, Institut za naučnoistraživački rad i razvoj KCU Sarajevo; 2015.-258 str.: ilustr
	Радови коментора:
P. бр.	
1.	Милићевић С , Шабановић И, Јовановић С, Васић Д. Omnic i Tonocardin-komparaacija i ефикасност у лијечењу дисталне уретеролитијазе. Medicinski žurnal 2009; 15(3): 111-16.
2.	Милићевић С , Бијелић Р, Кривокућа В, Бојић М, Поповић-Пејичић С, Бојанић Н. Correlation of the Body Mass Index and Calcium Nephrolithiasis in Adult Population. Med Arh. 2013; 67(6): 417-422.

3.	Милићевић С , Бијелић Р, Јаковљевић Б, Кривокућа М, Кривокућа В. Correlation of Serum and Ionized Calcium in Patients with Calcium Nephrolithiasis. Med Arh. 2014; 68(4): 272-276.
4.	Бијелић Р, Милићевић С , Балабан Ј. Incidence of Osteoporosis in Patients with Urolithiasis. Med Arh. 2014; 68(5): 335-338.
5.	Милићевић С , Бијелић Р, Јаковљевић Б. Correlation of Parathormone and the Serum Values of Acidum Uricum with Calcium Nephrolithiasis Examined by Three Different Methods of Diagnostics. Acta Inform Med. 2015; 23(3): 132-135.
6.	Бијелић Р, Милићевић С , Балабан Ј. Gender Representation of Osteoporosis in Patients with Urolithiasis. Med Arh. 2015; 69(5): 331-333.
7.	Милићевић С , Бијелић Р, Јаковљевић Б. Encrustation of the Ureteral Double J Stent in Patients with a Solitary Functional Kidney – a Case Report. Med Arh. 2015; 69(4): 140-144.
8.	Члан Комисије за одбрану магистарског рада др Радојке Бијелић на тему "Учесталост уролитијазе код пацијената са остеопорозом", који је одбрањен 2013. године на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, 2013. године.
9.	Ментор при изради и одбрани магистарског рада кандидата др Радојке Бијелић на тему "Учесталост уролитијазе код пацијената са остеопорозом", који је одбрањен 2013. године на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, 2013. године.
10.	Научна монографија Милићевић С. Ургентна стања у урологији. Бањалука: Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци; 2016.

Да ли ментор испуњава услове?

ДА

НЕ

IV ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ

IV.1 Формулација назива тезе (наслова)

УТИЦАЈ ЕКСТРАКОРПОРАЛНЕ И ЕНДОКОРПОРАЛНЕ ЛИТОТРИПСИЈЕ КАМЕНАЦА ПРОКСИМАЛНЕ ТРЕЋИНЕ УРЕТЕРА НА ОШТЕЋЕЊЕ ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГА

Наслов тезе је подобан?

ДА

НЕ

IV.2 Предмет истраживања

Сваке године између 1.200 – 1.400 особа на милион становника развија уринарну калкулозу при односу мушки/женско 3:1 [1]. Изузетак је струвитно камење. Урологија је, могуће, најстарија грана хирургије, знајући да је једна од првих операција било и рјешавање камена заглављеног на вањском отвору уретре – меатотомија.

Стварање каменаца у мокраћним органима (Urolithiasis) веома је честа болест. Учесталост појављивања уролитијазе зависи од географских, климатских, етичких и генетских фактора, као и од исхране. Сходно томе, преваленца за уролитијазу варира од 1% до 20%. У земљама са високим стандардом живота као што су Шведска, Канада и САД, учесталост уролитијазе је посебно висока (> 10%).

У неким областима дошло је до пораста уролитијазе од преко 37% у посљедњих 20 година [1]. Разни аутори наводе да уринарни каменци чине 1-3 промила укупно хоспитализованих пацијената што чини 15-24% болесника на уролошким одјелима [2].

Од уролитијазе оболијевају и животиње, каменци су нађени код паса, мачака, зечева, канадских куна златица итд., а компоненте су исте као и код људи [3]. Уролитијаза се јавља у вријеме најпродуктивније људске доби, од 30 до 50 године живота, али је описана код свих узраста [2]. Нађена је код новорођенчади, па и код фетуса. Ипак је уролитијаза ријетка код дјеце. Само 2-3% случајева јављају се у педијатријској доби [3]. Сматра се да 12% мушкараца и 4% жена у развијеним земљама болује од уринарних каменаца. У случају позитивне породичне анамнезе тај се број удвостручује [2]. Један од разлога за њено учесталије појављивање код мушкараца објашњава се повећаном ендогеном производњом оксалата у јетри, под дјеловањем тестостерона, а док се у мокраћи жена налази просјечно већа концентрација цитрата који, иначе, повећавају растворљивост калција. Калкулоза је код жена претежно изазвана уринарном инфекцијом и метаболичним поремећајима, док код мушкараца превладавају идиопатска литијаза калција и литијаза мокраћне киселине [4]. Процент рекурентних калкулоза је 50% у року од 5 година и 70% током 10 година [5]. Конкременти мањи од 2 mm лако пролазе кроз уретер. Већина конкретената (90%) од 4 до 5 mm елиминише се спонтано. Процент се смањује за 50% код конкретената од 4 до 6 mm и 20% код конкретената преко 6 mm [5,6]. Први корак у рјешавању уринарних каменаца, уколико је то могуће, је олакшати спонтано елиминисање конкретената.

Након рјешавања акутног проблема, радиолошки преглед треба осигурати основу за даљњи медицински став у рјешавању постојећег проблема. Овисно о величини, форми и позицији камена разматра се да ли се може очекивати спонтано елиминисање, да ли се

каменац може отопити, или пак захтијева неки активни третман.

Конкременти величине 5 mm или мањи, имају велику вјероватност да ће се сами елиминисати из уринарног тракта, мада се може очекивати да вријеме потребно за елиминисање траје и до 40 дана. Спонтана пасажа глатких конкремената може се очекивати и код дијаметара од 9 и 10 mm [5,7].

Чекање спонтане пасаже је оправдано уколико ултрасонографско или радиографско праћење показује одсуство опструкције или погоршања бубрежне функције и уколико нема знакова уринарне инфекције. У супротном, изражена дилатација каналног система бубрега тражи интервенцију.

За конкременте који су фиксираны у дужем временском периоду – дуже од 4 седмице, активни третман се мора размотрити. Тако фиксираны конкремент изазива инфламаторну рејакцију околног ткива „stone - bite“. У случају развоја уринарног инфекта праћеног повишеном тј. температуром или већ опструктивног пијелонефритиса мора се одмах реаговати у смислу активног уролошког третмана, а све у превенцији на првом мјесту уросепсе.

Не може се говорити о стриктном протоколу у рјешавању уринарних конкремената, јер он овиси о степену подношљивости бола од стране пацијента, учесталости болова по типу бубрежних колика, као и о пациентовој професији. Одлуке се доносе „у ходу“ [1,7]

Терапија уролитијазе укључује конзервативни третман, потом методе за активно уклањање камена: екстракорпорална ударноталасна литотрипсија (ESWL), ендокорпорална-уретерореноскопија (URS) са контактном дезинтеграцијом, перкутана нефролитолапаксија (PCNL), те отворени хируршки третман, овисно о процјени стручног љекарског тима. Индикације за активно уклањање уретералних каменаца су: камен са малом вјероватноћом спонтане елиминације, перзистентна бол и поред адекватне аналгетске терапије, перзистентна опструкција, реналана инсуфицијенција (ХБИ, билатерална обструкција, солитаран бубрег) [1].

У Водичу за уролитијазу Европске асоцијације уролога (EAU) дате су смјернице за избор процедуре за рјешавање уретералне калкулозе. Уколико је камен лоциран у проксималном уретеру и мањи од 10 mm процедуре за лијечење су ESWL третман или уретерореноскопска литотрипсија (URS), а уколико је камен већи од 10 mm процедура првог избора је URS (антеградним или ретроградним путем), те друга метода избора је ESWL третман. Код конкремената лоцираних у дисталном дијелу уретера, а већих од 10 mm, процедура првог избора је URS, а друга ESWL третман, а код конкремената који су мањи од 10 mm метода избора лијечења може бити ESWL или URS [1].

Претходне студије и мета анализе сугеришу да је за конкретните мање од 10 mm ESWL сигурнија и учинковитија метода у поређењу са URS литотрипсијом [8,9]. Међутим, избор једне врсте лијечења у односу на другу (ESWL или URS литотрипсија) за лијечење конкретната већих од 10 mm није тако јасан. Суја са сарадницима истиче да је дефинитиван избор лијечења конкретната већих од 10 mm УРС литотрипсија као учинковитија, а без додатног ризика. Grasso и сарадници успоредили су трошкове ендоскопског третмана и ESWL камена уретера. Иако је цијена сеанси ESWL и ендоскопске методе била слична, трошкови ESWL, због статистички високо значајно чешћих додатних интервенција (чак 31% према 3%), били су неуспоредиво већи [11]. Обзиром на техничку опремљеност наше установе ми нисмо увијек у могућности да се придржавамо препорука наведених у водичу лијечења.

Упркос свим техничким достигнућима, ESWL метода и данас има неке компликације које се и поред свих мјера опреза не могу избегаћи. Пролазна макроскопска хематурија након третмана уретеролита мањих од 10 mm у проксималној трећини уретера јавља се код једног дијела болесника. Она не представља терапијски проблем јер се спонтано смирује или дјелује повољно на разбуктавање постојеће инфекције и омета дренажу послије ESWL-а. Субкапсуларно крварење, периренално накупљање течности и постоперативни едем бубрега који се на ултразвучном (УЗ) прегледу види као губитак јасне границе кортекса и медуле доприносе ометању нормалне циркулације што се манифестије активацијом ренин ангиотензин алдостерон система (RAA) [8,9,11,12]. Код пацијената лијечених ESWL код којих се пратио индекс резистенције (RI) Color Doppler-ом доказано је повећање RI два дана након третмана и један постинтервентни дан у контраполарном бубрегу-вјероватно узроковано ослобађањем твари са својствима вазоконстрикције[13]. Ретроспективне студије су показале да се хипертензија јавља у одређеном проценту након ESWL-а јер је показано да енергија широких таласа доводи до дисрупције тубула и крвних судова [14].

Ендокорпорална литотрипсија електрохидрауличним таласима или литотрипсија ласером, као и остale, мада се могу радити и антероградним путем обично се изводе ретроградним путем под контролом ока који подразумијева и убацивање течности ретроградно што зависи од мјеста локације конкретног који се разбија. Све то више или мање погоршава сва она оштећења бубрега које хидронефроза са собом доноси. Ретроградно пласирање уретереноскопа даје могућност оштећења горњих уринарних путева – лезије слузнице, па и руптура органа горњег уринарног тракта, оштећења уретеровезикалног прелаза или физиолошких сужења уретера, што се постоперативно може исказати и рефлуксом или

сужењем уретера са свим компликацијама [15,16,17,18,19]. Ендоскопска метода као што је URS литотрипсија повезује се најчешће са минималним компликацијама као што је врућица или бол, па до знатно тежих као што је сепса. Такођер, током тих поступака долази до стварања високих генерисаних притисака који могу довести до постоперативних компликација и чак до оштећења бубрежног паренхима [20].

Уопштено, сви наведени интервентни поступци (ESWL, URS) доводе до активације система RAA, оксидативног стреса, инфекције и протеинурије што резултује до процеса тубулоинтерстицијалне фиброзе бубрега са свим компликацијама које тај процес са собом доноси.

Највећи број студија је анализирао успешност метода ESWL и URS са контактном дезинтеграцијом каменаца са аспекта "stone-free" ефекта третмана тј. са аспекта поређења цијена коштања различитих третмана али не постоји јасан ниво доказа како те методе утичу на функцију бубрега, превасходно у смислу акутног оштећења бубрежне функције, са могућим иреверзибилним посљедицама у смислу трајног хроничног оштећења исте. С тог аспекта, посебно је интересантно сагледавање утицаја ESWL у третману каменаца <10 mm у горњој половини проксималне трећине уретера, када у току третмана истих долази до простирања ударних таласа и на бубрежни паренхим са сагледавањем утицаја URS са контактном дезинтеграцијом истих на акутно и хронично оштећење бубрега, а имајући у виду да EAU предлаже примјену једне или друге методе, у зависности од преференце уролога. За процјену акутног оштећења бубрежне функције може се користити интерлеукин 6, као маркер имуног одговора на трауму. Он се излучује из Т ћелија и макрофага. Овај цитокин иницира имуни одговор на трауму, посебно опекотине и друге оштете ткива које доводе до инфламације [21]. Уобичајено, за процјену хроничног оштећења бубрежне функције се користи динамска сцинтиграфија бубрега, а цистатин Ц се користи ради његове боље корелације са брзином гломеруларне филтрације у односу на креатинин, те је погодан за откривање благих поремећаја реналне функције (60–90 mL/min/1,73 m²) [22].

Предмет истраживања је подобан?

ДА

НЕ

IV.3 Најновија истраживања познавања предмета дисертације на основу изабране литературе са списком литературе

На основу изабране литературе, издвојићемо нека од истраживања из области предмета дисертације:

1. European Association of Urology. Guidelines 2016 edition. Dostupno na:http://www.uroweb.org/fileadmin/guidelines/2016_Guidelines_large_text_print_total_file.pdf

У Водичу за уролитијазу Европске асоцијације уролога (EAU) дате су смјернице за избор процедура за рјешавање уретералне калкулозе. Уколико је камен лоциран у проксималном уретеру и мањи од 10 mm процедуре за лијечење су ESWL третман или уретерореноскопска литотрипсија (URS), а уколико је камен већи од 10 mm процедура првог избора је URS (антеградним или ретроградним путем), те друга метода избора је ESWL третман. Код конкретната лоцираних у дисталом дијелу уретера, а већих од 10 mm, процедура првог избора је URS, а друга ESWL третман, а код конкретната који су мањи од 10 mm метода избора лијечења може бити ESWL или URS

2. Hesse A, Brande E, Wilbert D, Kohrmann KU, Alken D. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1977 vs 2000. Eur Urol. 2003 Dec;44 (6):709-13.

Године 1979. проведена је репрезентативна студија која одређује преваленцу и инциденцу уролитијазе у Њемачкој, те друга студија у 2001. години која је проведена под истим условима као и 1979. године. Дошло је до значајног повећања учсталости уролитијазе у Њемачкој у посљедњих 22 године. То је вјеројатно резултат побољшања клиничко-дијагностичких поступака, промјена у прехрани, те факторима околине али и опште апатије према метаболичком појашњењу и метафилакси.

3. Cui X, Ji F, Yan H, et al. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for treating large proximal ureteral stones: a meta-analysis. Urology. 2015 Apr;85(4):748-56.

ESWL и URSL су 2 најчешћа начина лијечења уретералних каменаца. Претходне студије и мета-анализе сугеришу да је за камење <10 mm ESWL сигурнији и једнако дјелоторан у поређењу са URSL. Међутим, избор између једног модалитета над другом за лијечење

каменаца> 10 mm није тако јасан. Cui са сарадницима закључује да је за лијечење великих (> 10 mm) конкретната у проксималном уретеру , URSL је учинковитији од ESWL, али без значајног ризика.

4. Grasso M, Beaghler M, Loisides P. The case for primary endoscopic management of upper urinary tract calculi: II. Cost and outcome assessment of 112 primary ureteral calculi. Urology. 1995 Mar;45(3):72–376.

Циљ рада је био да је упореде екстракорпорална литотрипсија (ESWL) са ендокорпоралном литотрипсијом (URS) како би се утврдио ефикаснији и економичнији третман за уретералне каменце. Ретроспективно је прегледана медицинска документација 112 болесника с примарним уретералним каменцима третираним у једном центру с ESWL или URS. Успјех је дефинисан као потпуно уклањање каменаца у ендоскопској скупини. У ESWL скупини болесници с преосталим, асимптоматским фрагментом од 2 mm такођер су сматрани успешним третманима. Дефинисан је број помоћних поступака, ретретмана, постоперативних контрола од стране љекара и број радиолошких претрага. Пажљиво је размотрен утјеџај ових варијабли на глобалне трошкове. ESWL остаје третман избора за каменце умјерене величине, некомплексовану бубрежну калкулозу. У вјештим рукама уретероскопска литотрипсија је далеко најбрже и најисплативије средство за рјешавање каменца у уретеру.

5. Mustafa Hiros, Mirsad Selimovic, Hajrudin Spahovic, Sabina Sadovic. Effects of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy on Renal Vasculature and Renal Resistive Index (RI). Med Arh. 2009;63(3):143-145

Код пацијената лијечених ESWL код којих се пратио индекс резистенције (RI) Color Doppler-ом доказано је повећање RI два дана након третмана и један постинтервентни дан у контраполарном бубрегу-вјероватно узроковано ослобађањем твари са својствима вазоконстрикције.

6. Lee YH, Tsai JY, Jiaan BP, Wu T, Yu CC. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for management of large upper third ureteral stones. Urology. 2006 Mar; 67(3):480–484

Проведена је проспективна и рандомизирана студија испитивања и упоређивања ефикасности и исплативости екстракорпоралне литотрипсије (ESWL) и ендокорпоралне литотрипсије (URS) у лијечењу великих конкремената горње трећине уретера. Трошкови, вријеме лијечења, болови и боравак у болници били су већи у URS скупини. Међутим, степен хидронефрозе значајно је утицао на успешност ESWL. Сви болесници с тешком хидронефрозом у ESWL скупини требали су додатне методе лијечења. ESWL се не смије препоручити као метода прве линије лијечења каменаца горње трећине уретера већих од 1,5 цм с тешком хидронефрозом. Разумијевање коштања третмана, успешности, боли и степена задовољства пацијената за ова два различита приступа представљају неопходне предуслове за одабир оптималне терапијске стратегије првог реда.

7. Zhang P, Hu WL. Sudden onset of a huge subcapsular renal hematoma following minimally invasive ureteroscopic holmium laser lithotripsy: A case report. *Exp Ther Med*. 2015 Jul;10(1):335-337.

Постоперативна стопа компликација уретероскопске литотрипсије (URSL) је ниска, а најчешћа компликација је грозница. Дакле, уролози често занемарују или нису свјесни субкапсуларног бубрежног хематома (SRH) као ријетке компликације након URSL. Иако је SRH након URSL-а неуобичајен, појава може бити кобна. Тренутна студија извјештава о ријетким случајевима који угрожавају живот, а недавно су се појавили у болници Зхонгнан (Wuhan, Кина). Код 24-годишњег пацијента развио се велики SRH ($11 \times 14 \times 11$ цм) након што је прошао неуспјешан, али минимално инвазивни URSL с холмијским ласером. Присутност великог SRH потврђена је компјутеризираном томографијом. Пацијент је подвргнут конзервативном лијечењу, што је спријечило проширење хематома. Закључно, уролози требају мислити на могућност развоја SRH, премда ријетко након URSL.

8. Jakobsen JS. Endoluminal pharmacologic stimulation of the upper urinary tract. *Dan Med J*. 2013 May;60(5): B4642

Покуси проведени у овој докторској дисертацији проведени су у Институту за експерименталну хирургију, Скејбу болници, Аархус, Данска и у Лабораторију за анималну науку, Odense University Hospital, Данска. Рад се темељи на 3 рецензије чланака

из међународних часописа и прегледу. Дијагностички или терапеутски ендоскопски поступци горњег уринарног тракта обично се карактеришу као минимални инвазивни поступци и повезани су с ниском стопом компликација. Најчешће се јавља грозница или бол, а понекад и септикемија. Међутим, лезија слузнице, па чак и руптуре уретера познате су компликације. Истраживања су указала на то да високи притисак у бубрезима настао током ових поступака може придонијети видљивим компликацијама, па чак и могућим оштећењем бубрежног паренхима ради интранералног рефлукса, а да за сада не постоји фармаколошка терапија која би у потпуности могла спријечити настајање ове појаве током рада са енкорпоралним литотрипторима (URS).

Остале кориштена литература:

1. Kim YJ, Kim CH, Sung EJ, Kim SR, Shin HC, Jung WJ. Association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components. *Metabolism*. 2013 Jun; 62(6):808-813.
2. Babenko AI, Murakhovsky AG, Tomtchuk AL, Bravve YI. About the formation of patients' flow in multi-type hospital. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhranenniai Istor Med*. 2012 Nov-Dec;(6):35-38.
3. Marković V. Urologija i hirurgija mokraćnih organa. Beograd: Novinsko izdavačka ustanova Službeni list SRJ; 1997.
4. Li LP, Fan YZ, Zhang Q, Zhang SL. Clinical analysis of 41 children's urinary calculus and acute renal failure. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013 Apr;51(4):295-297.
5. Hesse A, Tiselius H, Siena R, Hoppe B. Urinary Stones Diagnosis, Treatment, and Prevention of Recurrence. 3rd revised and enlarged ed. Basel: Karger; 2009.
6. Semins MJ, Matlaga BR. Management of urolithiasis in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2013 Sep; 5:599-604.
7. Galić J, Perković J. Pristup liječenju urolitijaze. *Medix*. 2010;16(91):180-184
8. S, Vuksanović A, Milenković-Petronić D, Vavić B. The influence of lithotripsy methods on the incidence of auxiliary procedures after ureteric stone desintegration. *Vojnosanit Pregl*. 2008 Aug;65(8):619-25.

9. Masui N, Kobayashi S, Kurokawa J, Ao T. Endothelin levels after extracorporeal shock waves, effects of renal function and blood pressure in rats. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1996 Aug;87(8):1018-25.
10. Vedoljak D, Bergman-Marković B. Urolitijaza u ordinaciji obiteljskog liječnika. *Medix*. 2010; 16(91):231-233.
11. Aydogdu O, Karakose A, Celik O, Atesci YZ. Recent management of urinary stone disease in a pediatric population. *World J Clin Pediatr*. 2014 Feb;3(1):1-5.
12. Mirone V, Franco M. Clinical aspects of antimicrobial prophylaxis for invasive urological procedures. *J Chemother*. 2014 Oct;26 Suppl 1:S1-S13.
13. Anestakis D, Petanidis S, Kalyvas S, Nday CM, Tsavos O, Kioseoglou E, Salifoglou A. "Mechanisms and applications of interleukins in cancer immunotherapy". *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16 (1): 1691–710
14. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, et al. On behalf of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):660-670.
15. Halil Čorović, Efekat hidracije pacijenata kod scintigrafije bubrega. *Časopis iz oblasti radiološke tehnologije*. 2013.maj/svibanj; 8(1):31-32.

Избор литературе је одговарајући?

ДА

НЕ

IV.4 Циљеви истраживања

Циљ истраживања је утврдити да ли ендокорпорална или екстракорпорална литотрипсија каменаца у горњој половини проксималне трећине уретера < 10 мм доводе до настанка акутног и/или хроничног оштећења функције бубрега испитујући следеће параметре:

- утврдити да ли настаје акутно оштећење бубрежне функције користећи одређивање интерлеукина 6
- утврдити да ли настаје хронично оштећење бубрежне функције путем одређивања степена гломеруларне филтрације бубрега користећи цистатин Ц

- утврдити да ли настаје хронично оштећење бубрежне функције путем динамске сцинтиграфије бубрега
- утврдити да ли настају морфолошке промјене бубрега путем ултразвучне дијагностике и/или компјутеризоване томографске (ЦТ) дијагностике.

Циљеви истраживања су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.5 Хипотезе истраживања: главна и помоћне хипотезе

Радна хипотеза: Постоји значајна разлика у оштећењу бубрежне функције приликом примјене ендокорпоралне и екстракорпоралне литотрипсије у третману каменаца <10 мм у горњој половини проксималне трећине уретера.

Хипотезе истраживања су јасно дефинисане?

ДА

НЕ

IV.6 Очекивани резултати хипотезе

Очекујемо да ће резултати предложеног истраживања дати допринос бољем познавању различитости морфолошких и функционалних промјена бубrega насталих након ендокорпоралне и екстракорпоралне литотрипсије каменаца у проксималној трећини уретера величине <10 мм. Надамо се да ће ово истраживање дати одговор која од наведених метода лијечења има већи бенефит за презервацију функције бубrega, јер су обје методе широко доступне и заступљене у клиничком раду свих већих уролошких кућа, а да се не осврћемо на поређење цијена лијечења које прате поједине, наведене методе. Очекујемо одговор на питање које смо поставили себи прије почетка писања овог пројекта, а то је: „Да ли лијечимо човјека или болест?“.

Очекивани резултати представљају значајан научни допринос? ДА НЕ

IV.7 План рада и временска динамика

Истраживање ће се одвијати у 6 фаза:

1. **Постављање дијагнозе** на основу следећих радиолошких дијагностичких процедура: РТГ уротракта, УЗ уротракта ради детекције компликација присутног уретеролита као што је опструкција са дилатацијом бубрежног колекторног система, редукције реналног паренхима и код праћења обструкције бубрега током терапије, ИВУ као контрастна морфолошка и функционална метода која је потребна за детаљан опис како бубрежног колекторног система, тако и цјеловитог приказа уретера, одређивања тачне локализације камена у уретеру и евентуално присутних анатомских абнормалности, као и за „грубу“ процјену функционалног статуса бубrega или ЦТ урографија ради прецизнијег приказивања броја, величине и позиције конкретната када нам у томе није помогла ИВУ, а посебно радиолуцентних каменаца.
2. **Постављање индикације** за једну од метода активног уклањања камена величине мање до 10 mm у проксималном дијелу уретера.
3. **Информисање и писана сагласност пацијента.** Пацијенти ће добити потребну документацију у којој ће бити обавјештени које преоперативне припреме су неопходне за пријем на интервентно лијечење. Пацијентима ће бити објашњено да могу, уколико желе, учествовати у студији у оквиру израде докторске дисертације из области урологије, тј лијечења калкулозе и након што га детаљно прочитају треба да потпишу информативни пристанак за учешће у студији. Овај дио истраживања ће се обављати на Уролошкој клиници КЦУ Сарајево.
4. **Упис у регистар испитивања.** Сви пациенти ће бити уписаны у планере за сваки праћени параметар и период праћења посебно.
5. **Приступање извођењу метода** за активно уклањање уретеролита (ESWL или URS) и претходно наведених дијагностичких процедура према редослиједу спровођења истих, описаних у методама истраживања, а у циљу евалуације утицаја истих на активно и хронично оштећење бубрежне функције.

Спровођење дијагностичких процедура ће се вршити следећом динамиком:
преинтервентно ће бити учињени наведени лабораторијски налази (број еритроцита, тромбоцита, леукоцита, хемоглобин, седиментација, хематокрит,

фибриноген, ЦРП, липидограм, урин са одређивањем нивоа протеинурије, преглед седимента урина, уринокултуре, уреа, кратинин, ацидум урицум, вријеме крварења, вријеме коагулације), одредиће се ниво ИЛ6, степен гломеруларне филтрације користећи цистатин Ц, а пациент ће бити и прегледан од стране анестезиолога уколико ће бити подвргну уретерореноскопској литотрипсiji. **Напосредно постинтервентно** (1. постинтервентни дан) ће се поновити наведени лаб налази: број еритроцита, тромбоцита, леукоцита, хемоглобин, седиментација, хематокрит, фибриноген, ЦРП, липидограм, урин са одређивањем нивоа протеинурије, преглед седимента урина, уринокултуре, уреа, кратинин, ацидум урицум, вријеме крварења, вријеме коагулације, одредиће се ниво ИЛ6 као показатеља акутног оштећења бубреже функције и степен гломеруларне филтрације користећи цистатин Ц, а од радиолошких претрага биће учињени РТГ уротракта, УЗ уротракта ради праћења степена морфолошких промјена бубрега, те налаз ИВУ и ЦТ урографије по потреби. ЦТ урографија ће се поред горе наведених индикација радити у случају сумње на постинтервентну детекцију промјена које се јасно не приказују на УЗ прегледу (интранеални, субкапсуларни хематом и сличне промјене). Непосредно постинтервентно (1. постинтервентни дан) биће учињен и налаз динамске сцинтиграфије бубrega којим ћемо процјенити васкуларизацију, паренхимну функцију, брзину дренаже урина и пратити функционални статус бубrega.

Шест мјесеци након учињених интервенција (ESWL или URS) биће поновљени наведени лаб. налази: број еритроцита, тромбоцита, леукоцита, хемоглобин, седиментација, хематокрит, фибриноген, ЦРП, урин са одређивањем нивоа протеинурије, преглед седимента урина, уринокултуре³, уреа, кратинин, ацидум урицум, вријеме крварења, вријеме коагулације, биће одређен степен гломеруларне филтрације користећи цистатин, учињене радиолошке претраге (РТГ уротракта, УЗ уротракта, а по потреби налаз ИВУ и ЦТ урографије), те бити поновљен налаз динамске сцинтиграфије бубrega

План рада и временска динамика су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.8 Метод и узорак истраживања

ТИП СТУДИЈЕ

Студија је дизајнирана као проспективна кохортна студија у трајању од 12 мјесеци. Кохорту наших испитаника чиниће 120 пацијената оба спола са доказаном литијазом горње половине проксималне трећине уретера <10 mm. Испитивање ће обухватити испитанike код којих се приступило методама екстра или ендокорпоралне литотрипсије камена унутар 4 недеље од настанка уретералне колике, односно настанка уроопструкције.

3.4.2. ИСПИТАНИЦИ

У студију ће бити укључени пациенти са верификованим претходно наведеном уретеролитијазом на Клиници за урологију КЦУ Сарајево. Након што се ураде основне рутинске лабораторијске и радиолошке претраге (УЗ уротракта, РТГ уротракта, те ИВУ или ЦТ урографија), а у складу са стандардном медицинском доктрином дијагностиковања и лијечења уролитијазе, пациенти ће бити подијељени на двије групе овисно о методи лијечења уролитијазе:

1. 60 пацијената код којих је уретеролитијаза проксималне трећине уретера <10 mm лијечена екстракорпоралном литотрипсијом (ESWL третман).
2. 60 пацијената код којих је уретеролитијаза проксималне трећине уретера <10 mm лијечена уретерореноскопском литотрипсијом (URS).

Критерији за укључивање пацијената у студију:

- Пацијенти који су дала сагласност за приступање студији.
- Пацијенти којима је радиолошким методама дијагностикована уролитијаза.
- Пацијенти у доби од 30 – 50 година.
- Пацијенти оба спола

- Пацијенти без интернистичких и уролошких контраиндикација за ESWL или URS третман.
- Пацијенти којима је један од наведених третмана индициран

Критерији за искључивање пацијената из студије:

- Пацијенти са интернистичким коморбидитетом који је контраиндикација за ESWL третман: трудноћа, поремећај коагулације, неконтролисана инфекција уринарног тракта, озбиљне малформације скелета и озбиљна гојазност што онемогућава позиционирање камена, артеријска анеуризма у близини третираног камена
- Уролошке контраиндикације за ESWL третман: анатомске абнормалности које онемогућавају елиминисања фрагмената као што су стенозе, поремећај перисталтике уретера, јака дилатација каликса, посебно чашица доњег пола.
- Анатомске аномалије бубрега које нису погодне за ESWL третман - ектопија, потковичасти бубрег, дупликација уретера нису погодне за ESWL третман [1].
- Контраиндикације које се односе на општу анестезију ће бити разлог искључивања пацијента за URS литотрипсију.

3.4.3. МЕТОДЕ

Након проведених дијагностичких процедура, поставит ће се дефинитивна дијагноза каменаца <10 mm у горњој половини проксималне трећине уретера. Иницијалне дијагностичке процедуре су: УЗ уротракта, РТГ уротракта или неконтрастна компјутеризована томографија (НЦЦТ), те ИВУ или ЦТ урографија као контрасне методе.

Након укључивања у студију, свим испитаницима обје групе ће се допунити лабораторијске претраге, које у свеобухватном смислу требају обезбиједити увид у : број еритроцита, тромбоцита, леукоцита, хемоглобин, седиментација, хематокрит, фибриноген, ЦРП, липидограм, урин са одређивањем нивоа протеинурије, преглед седимента урина, уринокултуре x3, уреа, креатинин, клиренс креатинина, ацидум урицум, вријеме

згрушавања, вријеме коагулације.

Методом случајног узорка приступиће се методама активног уклањања камена величине до 10 mm у горњој половини проксималне трећине уретера методом ESWL или URS са контактном дезинтеграцијом.

У намјери остваривања задатих циљева истраживања, у наведеним временским интервалима ће бити учињене следеће анализе:

- За процјену степена акутног оштећења бубрежног ткива користићемо маркер интерлеукин 6 преинтервентно и непосредно постинтервентно (1. постинтервентни дан)
- За процјену степена хроничног оштећења бубрежног ткива биће учињено одређивање степена гломеруларне филтрације бубрега користећи цистатин Ц која ће се одређивати преинтервентно и непосредно постинтервентно (1. постинтервентни дан), те 6 мјесеци након интервенције, те динамска сцинтиграфија која ће се радити 1. постинтервентни дан као и 6 мјесеци након учињене интервенције.
- За процјену степена морфолошких промјена бубrega користићемо ултразвучну (УЗ) и компјутеризовану томографску (ЦТ) дијагностику преинтервентно и непосредно постинтервентно (1. постинтервентни дан) и 6 мјесеци након учињене интервенције.

Метод и узорак су одговарајући?

ДА

НЕ

IV.9 Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад

Дијагностичка и оперативна обрада пацијената, као и наведени третмани провест ће се у институцијама КЦУ Сарајево:

Клиника за урологију (оперативни третмани),

ОЈ Клиничка имунологија КЦУС (биохемијска анализа маркера интерлеукин 6),

Клиника за хемију и биохемију КЦУС (цистатин Ц),

Клиника за радиологију КЦУС (УЗ,ИВУ,ЦТ урографија),

Клиника за нуклеарну медицину КЦУС (динамска сцинтиграфија бубрега).

3.4.3.1. Лабораторијске претраге:

Број еритроцита, тромбоцита, леукоцита, хемоглобин, седиментација, хематокрит, фибриноген, ЦРП, липидограм, ацидум урицум, вријеме згрушавања, вријеме коагулације, урин са одређивањем нивоа протеинурије, преглед седимента урина, уринокултуре x3, уреа, кратинин, клиренс кретинина, ће се радити употребом стандардних метода.

3.4.3.2. Интерлеукин 6 (ИЛ6)

Одређује се квантитативном сендвич ELIS-а методом. Очитава се на аутоматском читачу микротитарских плоча на 450 нанометара. (BioTek Elx 800)

3.4.3.3. Цистатин Ц

Одређује се квантитативном методом. Полистиренске честице обложене са специфичним антитијелима за хумани цистатину Ц агрегирају се када се мијешају са узорцима који садрже хумани цистатин Ц. Ови агрегати распршују свјетлосне зраке које пролазе кроз узорак. Интензитет расипања свјетлости је пропорционалан концентрацији дотичног протеина у узорку. Резултат се успоређује са познатим стандардом концентрације. (BN II нефелометар)

3.4.3.4. Литотрипсија екстракорпоралним ударним таласима - ESWL

ESWL третман ће бити извођен на апарату Dornier Delta, који има комбиновано ултрасонографско и флуороскопско приказивање, велику густоћу енергије усмјерену на конкретант оптималног фокуса (без оштећења околног ткива) и минималну болност која у ријетким случајевима тражи благу аналго-седацију. Број максимално кориштених ударних таласа по једном ESWL третману је 3500, енергијом овисном о локализацији конкретанта. Наш апарат, као и већина савремених апаратова користи електромагнетне изворе. Ударни валови се трансмитују у тијело путем воде, фокусирају се акустичним системом лећа тако да се ослобођена енергија рефлектује на површину камена.

3.4.3.5. Уретерореноскопска литотрипсија

Уретероскопија са ласерском литотрипсијом ће бити учињена са флексибилним

уретерореноскопом модел STORCH WALTZ LITHOTRON EL27 EKL Compact. Метода даје могућност јасне визуелизације конкремента, као и деструкције уретеролита на ситне партикуле, а у случају присутних крупнијих фрагмената, биће учињена елиминација истих клијештима у истом акту. На крају процедуре дезинтеграције и извлачења крупнијих фрагмената у истом акту ће бити пласирана double J уретерална сонда код болесника где се очекује отежана дренажа урина. Пласирана сонда се уклања након престанка потребе за даљњом деривацијом урина путем исте, како би се што прије санирала евентуално још перзистентна инфекција.

3.4.3.6. Ултразвук уротракта

УЗ дијагностика се користи у детекцији компликација присутног уретеролита као што је опструкција са дилатацијом бубрежног колекторног система, редукција реналног паренхима и код праћења опструкције бубрега током терапије. Међутим, овом методом најчешће није могућа детекција самих уретеролита, изузев ако се налазе у субпијеличном дјелу. Преглед ће се изводити на ултрасонографу SIMENS SONOLINE G 40 примјеном ултразвучне сонде 3,5 MHz.

3.4.3.7. Интравенозна урографија.

ИВУ је контрасна морфолошка и функционална метода, која је потребна за детаљан опис како бубрежног колекторног система тако и цјелокупног приказа уретера, одређивања тачне локализације камена у уретеру и евентуално присутних анатомских абнормалности, као и за "грубу" процјену функционалног статуса бубрега. Корисна је и у приказу радиолуцентних конкремената, који се приказују као "дефект пуњења".

3.4.3.8. ЦТ дијагностика

ЦТ дијагностика ће бити кориштена за прецизније приказивање броја, величине и позиције конкремента када нам у томе није помогла ИВУ, а посебно радиолуцентних каменаца. ЦТ дијагностика ће евентуално бити кориштена и након завршене интервенције у циљу детекције промјена које се јасно не приказују на УЗ прегледу (интрапенални, субкапсуларни хематом и сличне промјене).

3.4.3.9. Динамска сцинтиграфија бубrega

Сцинтиграфија је дијагностичка метода која се користи у нуклеарној медицини за снимање расподјеле радиофармака у тијелу. Радиофармацији су препарати који садрже

једињења или биолошке елементе обиљежене радионуклидима (атоми хемијског елемента са нестабилним језгрима који емитују вишак енергије из језгра). Динамском сцинтиграфијом бубрега процијенити ћемо васкуларизацију, паренхимну функцију, брзину дренаже урина и пратити функционални статус бубрега. Снимање ће се извршити с.cam gamma камером. Динамска сцинтиграфија бубрега се изводи уз уношење диуретика. Примјена диуретика у пракси је најчешћа у 12. или 15. минути након давања радиофармака. Претрага траје 20 – 30 минута. Код динамичке сцинтиграфије бубрега најзначајнији дио припреме јесте хидрација. Пацијент треба попити минимално 0,5 л течности у периоду од пола сата прије снимања до почетка снимања (ако нема контраиндикација) . Ова дијагностичка претрага се прати ренографском кривуљом. То је кривуља проласка активности у јединици времена, а означава бubreжно накупљање и излучивање фармака. Код нормалне ренографске кривуље разликују се три сегмента. Прво се види стрмо улазни сегмент који траје неколико секунди, а назива се циркулацијски или васкуларни сегмент. Одржава брзину ињицирања болуса и количину крви која у јединици времена прође кроз бубрег. Други, филтрационски или секрецијски сегмент, споријег пораста, достиже свој максимум 3-5 минута по ињицирању. Он одговара специфичној акумулацији радиофармака у бубрезима. Трећи сегмент назива се елиминацијски или екскреторни, представљен је експоненцијалним падом кривуље. Те (T) у том сегменту је вријеме полуелиминације радиофармака $t_{1/2}$ за које активност над подручјем бубрега падне на половину [23].

Услови за експериментали рад су одговарајући? **ДА** **НЕ**

IV.10 Методе обраде података

Резултати ће бити обрађени стандардним статистичким методама користећи рачунарски програм Excel (microsoft Office Excel 2003) и SPSS рачунарски програм за статистичке анализе (SPSS – Statistical package for Social Science) верзија 12.0. Резултати ће бити изражени као средња вриједност (X) и стандардна грешка аритметичке средине (SEM). За тестирање значајности разлика у одступању од нормалне дистрибуције користиће се Shapiro-Wilk тест. Резултат ће се анализирати ANOVA тестом, уколико се буду испунили услови за примјену, односно одговарајућим непараметријским тестовима (Mann-Whitney

тест), уколико се утврди неправилна дистрибуција варијабли. Вриједност $p < 0,05$ узети ће се као статистички сигнификантне. Степен корелације одредити ће се методом по Pearsonu, односно Spearmanu.

Предложене методе су одговарајући?

ДА

НЕ

В ЗАКЉУЧАК

Кандидат је подобан	ДА	НЕ
Тема је подобна	ДА	НЕ

На основу увида у досадашњи научни рад кандидата и приложену документацију, биографију и библиографију, закључујемо да кандидат Mr s.c. dr Jelena Kovačević-Prstojević, испуњава све прописане услове за одобрење теме за израду докторске тезе у складу са важећим прописима Закона о Универзитету, како је предвиђено Статутом Универзитета у Бањој Луци. Кандидат је показао способност да јасно дефинише актуелни проблем и циљеве научно-истраживачког рада, те га Комисија сматра квалификованим за израду докторске тезе.

Само истраживање је планирано уз примјену етичких, законских и научноистраживачких начела. Радна хипотеза и циљеви су јасно дефинисани. Истраживање је веома актуелно и значајно за праксу и обухвата методе које су актуелне у савременој уролошкој науци.

Приједлог теме докторске дисертације кандидата Mr s.c. dr Jelene Kovačević-Prstojević под називом „Утицај екстракорпоралне и ендокорпоралне литотрипсије каменаца проксималне трећине уретера на оштећење функције бубрега“ задовољава све критеријуме за пријаву теме. Због тога чланови Комисије упућују позитивну оцјену Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци, и са задовољством предлажу да се она прихвати и одобри даљи поступак израде докторске дисертације Mr s.c. dr Jelene Kovačević-Prstojević.

Датум: октобар 2017

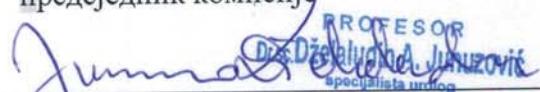

prof. dr sci. med.
DUŠKO VASIĆ
urolog

Проф др Душко Васић

Ужа научна област хирургија/урологија

Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,

предсједник комисије


PROFESOR
Dr. sc. Celaludin Junuzović
specijalista urolog

Проф др Целалудин Јунузовић

Ужа научна област хирургија/урологија

Медицински факултет Универзитета у Сарајеву

Члан комисије

Prof. dr. M. Milićević
Sekretar Saveta
Specijalista Urologije

Проф др Сњежана Милићевић

Ужа научна област хирургија/урологија

Медицински факултет Универзитета у
Сарајеву

Члан комисије