

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Наставно-научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-10274/3-2 од 28.11.2012. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Нарцисе Петровић Субић, под називом:

**„АНАЛИЗА МАТЕМАТИЧКОГ МОДЕЛА ЗА ПРОЦЕНУ УЗРОКА  
АБНОРМАЛНИХ ЛАБОРАТОРИЈСКИХ ТЕСТОВА ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРИНЕ  
ФУНКЦИЈЕ ”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. доц. др Јасмина Миловановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
- 3. проф. др Викторија Драгојевић Симић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије за ужу научну област Клиничка фармакологија, члан

**2.1 Кратка биографија кандидата**

**Др Нарциса Петровић Субић**, специјалиста клиничке фармакологије, рођена је 28.09.1965. године. Дипломирала је на Медицинском факултету, Универзитета у Београду 10.01.1991. са средњом оценом 9.21. Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије положила је 25.12.1991. Магистрирала је на Медицинском факултету у Новом Саду 4.04.2006. са темом “ Промене морфолошких карактеристика јетре под утицајем појединих ксенобиотика”. Положила је специјалистички испит из клиничке фармакологије на Медицинском факултету у Новом Саду 14.01. 2008. Од 1.02.1991. године ради у Хемофарм А.Д. Тренутно ради на пословима Project Manager за тржишта Русије, ЦИС, САД и МЕНА.

**2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „АНАЛИЗА МАТЕМАТИЧКОГ МОДЕЛА ЗА ПРОЦЕНУ УЗРОКА АБНОРМАЛНИХ ЛАБОРАТОРИЈСКИХ ТЕСТОВА ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРИНЕ ФУНКЦИЈЕ”

**Предмет:** Израда и анализа математичког модела за процену узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције.

**Хипотезе:**

- Модел за процену узрока абнормалних вредности тестова јетрене функције који буде израђен у овој студији ће на валидационој групи пацијената показати сензитивност већу од 80% и специфичност већу од 70%.

### 2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у домаћем часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Narcisa Petrovic Subic, Veljko Todorovic. Trend of liver serum parameter changes in an acute intoxication caused by xenobiotics. Medicinski Časopis 2008; 42(1): 15- 22. ISSN 0350.1221. UDK.61. **Часопис није категорисан, 0 бодова.**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Биохемијски тестови могу да се користе за откривање акутног оштећења јетре, као и хроничних болести јетре и пре развоја симптома болести. Појединачни лабораторијски тестови најчешће нису корисни за процену озбиљности акутне или хроничне болести јетре. Коришћење математичких формула које комбинују тестове може бити ефикасан метод за процену степена фиброзе, стеатозе, или запаљења и користити у прогнози развоја болести јетре.

До сада објављени радови баве се проблематиком оштећења јетре, са становишта коришћења добијених вредности серумских параметара јетрине функције у циљу прогнозе болести. Највећи значај има МЕЛД (“The Model for End-stage Liver Diseases”) калкулатор, који као полазне вредности користи лабораторијске параметре (албумин, билирубин, ИНР), да би пројектовао стање хроничне болести јетре у задатом тренутку, као и потребу за трансплантацијом. ПЕЛД (“The Pediatric Model for End-stage Liver Diseases”) скор је модификована формула за узраст до 12 година. Оригинална верзија је направљена на Мајо клиници, али има више адаптација.

Има више математичких модела који се баве проценом стања и прогресије оштећења јетре код хепатитис Ц вирусне инфекције. У функцији су подаци о здравим и оштећеним ћелијама јетре, вирусном оптерећењу и Т ћелијама. Модел има за циљ да избегне инвазивне дијагностичке процедуре у процени успешности терапије и даљег тока болести.

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

### **Циљеви.**

Израда и анализа математичког модела за процену узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције.

**Значај.** У досадашњој литератури већином се наводе узроци и приказују изоловане вероватноће узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције. Модел ће интегрисати истовремено дејство свих ( могућих ) узрока и дати најбољу процену у зависности од карактеристика појединачног пацијента. Модел ће се тестирати на стварним пацијентима и уколико се докаже његова довољна сензитивност и специфичност нашао би употребу у свакодневној пракси као допунско средство за диференцијалну дијагностику.

## **2.6 Веза са досадашњим истраживањима**

Постоје математички модели који конвенционалне лабораторијске параметре користе за процену развоја фиброзе јетре, пре свега код хепатитиса Б.

Постоје модели који промене серумских параметара јетре користе код процене других болести и стања. АЛТ и АСТ вредности ( уз ЦК ) могу бити повезане са болестима мишића. Направљен је модел где се наведени параметри користе у функцијама чија интерпретација има дијагностички, диференцијално дијагностички и прогностички значај код оболелих од неких облика мишићне дистрофије (“Duchene and Becker Muscular Dystrophy”).

Вредности лабораторијских тестова јетре добијени током студије “Candesartan in Heart Function” су употребљени у милтиваријабилном моделу за предвиђање дугорочног исхода болести. Показало се да највећу вредност у том смислу има повишен тотални билирубин, који је независно од осталих параметара удружен са морбидитетом и морталитетом.

Насупрот оваквим радовима, математичких модела који се баве проценом узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције, нема.

## **2.7 Методе истраживања**

### ***Врста студије***

Математичко моделирање на основу података добијених из литературе.

Модел ће бити пробабилистичког карактера, где ће улазни параметри бити уношени у виду дистрибуције највероватнијих вредности са унапред одређеним карактеристикама.

Излази из модела ће бити добијени на основу статистичке анализе великог броја ( више од 1000 ) појединачних резултата модела добијених случајним узорковањем вредности улазних варијабила.

Након постављања математичког модела, модел ће бити проверен под реалним условима. Дакле, када се након прикупљања података из литературе и након виртуелног тестирања модела уз помоћ насумичног генерисања бројева постави модел, његова предиктивна способност одговарајућим статистичким алатом ће се тестирати на довољном броју реалних пацијената и у реалним условима (12).

### ***Популација која се истражује***

Модел ће се односити на пацијенте старости од 18 до 65 година година, оба пола.

Реални пацијенти :

Укључујући критеријуми:

1. Пацијенти са абнормалним вредностима тестова јетрене функције код којих је постављена дефинитивна дијагноза узрока абнормалних вредности на отпусној листи и/или на извештају одговарајућег специјалисте (група са утврђеним узроком);
2. Пацијенти са абнормалним вредностима тестова јетрене функције код којих није постављена дефинитивна дијагноза узрока абнормалних вредности на отпусној листи и/или на извештају одговарајућег специјалисте (група без утврђеног узрока);

Искључујући критеријуми:

1. Пацијенти са некомплетном медицинском документацијом код којих се не могу проценити вредности улазних варијабли у модел;
2. Пацијенти са нормалним вредностима тестова јетрене функције
3. Пацијенти млађи од 18 година
4. Труднице и жене у лактацији

### ***Узорковање***

У оквиру модела врши ће се узорковање вредности улазних варијабли по принципу генерисања случајних бројева. С обзиром да ће модел бити рађен у EXCELu генерисање случајних бројева ће се обављати помоћу функције ROUNDBETWEEN. Пацијенти ће бити укључени у валидациону групу по принципу „згодног“ узорка, с обзиром да због ограничених ресурса истраживача није могуће изабрати прост или кластер случајан узорак. У студију ће бити укључени сви пацијенти који су имали абнормалне вредности тестова јетрене функције, а лечени су у периоду од 1.1.2010. до 1.1.2012. године у секундарној или терцијерној здравственој установи која ће бити место истраживања.

### ***Варијабле које се мере***

Улазне варијабле: серумске вредности аланин-аминотрансферазе АЛТ ( IU/L ) и аспартат-аминотрансферазе АСТ ( IU/L), серумски билирубин ( mmol/L), алкална фосфатаза ( IU/L ), гама-глутамил-трансфераза( IU/L), серумске вредности албумина ( g/L ), протромбинско време по Quicku (sec), дуготрајно узимање алкохола, интравенски унос лекова или дрога, трансфузија крви и деривата крви, гојазност, дијабетес, хиперлипидемија, употреба лекова и препарата на бази биљака, снижен ниво ТСХ, интензиван физички напор.

Излазне варијабле ће бити највероватнији узроци, односно дијагнозе, поређани по вероватноћи узрочности : акутни хепатитис, хронични хепатитиси, стеатохепатитиси, не алкохоли стеатохепатитиси ( NASH ), урођене и стечене болести депоновања, алкохолна болест јетре, аутоимуне болети јетре, метаболичке болести, токсични и медикаментозни хепатитиси, миопатије, срчане болести, хипертиреоидизам.

### **Снага студије и величина узорка**

Пошто се провера овог модела спроводи као одређивање његове сензитивности и специфичности, величина групе се израчунава на основу жељене снаге студије, вероватноће грешке првог типа, претпостављене сензитивности или специфичности и граница поверења за претпостављени вредност (нивоа и ширине). У овом случају жељена снага студије је 80%, вероватноћа грешке првог типа (алфа) је 0.05, претпостављена вредност сензитивности је 80%, ниво граница поверења 1.96 SE, а ширина интервала поверења  $\pm 10\%$ . На основу ових параметара, уз коришћење Hulley таблица (12) излази да је потребна величина узорка пацијената са абнормалним вредностима тестова јетрене функције и познатим узроком 61 пацијент. У групи пацијената са са абнормалним вредностима тестова јетрене функције и непознатим узроком, код којих је очекивана вредност сензитивности 70%, уз исте остале параметре биће потребан 81 пацијент.

### **Статистичка обрада података**

Вредности излазних варијабли ће се обрађивати статистички, уз употребу дескриптивне статистике ( средња вредност, стандардна девијација, медијана и опсег )

		Утврђен узрок абнормалних вредности јетрене функције		Укупно
		Да	Не	
Модел указује на узрок абнормалних вредности тестова јетрене функције	Да	а	б	а + б
	Не	ц	д	ц + д
Укупно		а + ц	б + д	а + б + ц + д

Прорачун ће се вршити према следећим формулама:

- Сензитивност =  $a/(a+c) = 731/809 = 90\%$
- Специфичност =  $d/(b+d) = 1500/1770 = 85\%$
- Однос могућности (ликелихоод ратио) за позитиван исход теста =  $OM+ = \text{сенз}/(1 - \text{спец}) = 90\%/15\% = 6$

- Однос могућности (ликелихоод ратио) за негативан исход теста= $OM=(1-сенз)/спец=10\%/85\%=0.12$
- Позитивна вредност предвиђања= $a/(a+b)=731/1001=73\%$
- Негативна вредност предвиђања= $d/(c+d)=1500/1578=95\%$
- Преваленца= $(a+c)/(a+b+c+d)=809/2579=32\%$
- Однос пре теста (пре-тест оддс)=преваленца/(1-преваленца)= $31\%/69\%=0.45$
- Однос после теста (пост-тест оддс) = однос пре теста x однос могућности
- Вероватноћа после теста=однос после теста/(однос после теста+1)

## 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да модел створен током израде ове тезе да допринос у бољој процени узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

Биохемијски тестови могу да се користе за откривање акутног оштећења јетре, као и хроничних болести јетре и пре развоја симптома болести. До сада објављени радови баве се проблематиком оштећења јетре, са становишта коришћења добијених вредности серумских параметара јетриних функција у циљу прогнозе болести. Насупрот оваквим радовима, математичких модела који се баве проценом узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције, нема.

Математичко моделирање на основу података добијених из литературе. Модел ће бити пробабилистичког карактера, где ће улазни параметри бити уношени у виду дистрибуције највероватнијих вредности са унапред одређеним карактеристикама. Излази из модела ће бити добијени на основу статистичке анализе великог броја (више од 1000) појединачних резултата модела добијених случајним узорковањем вредности улазних варијабли. Вредности излазних варијабли ће се обрађивати статистички, уз употребу дескриптивне статистике (средња вредност, стандардна девијација, медијана и опсег).

Након постављања математичког модела, модел ће бити проверен под реалним условима. Дакле, након прикупљања података из литературе и након виртуелног тестирања модела, његова предиктивна способност ће се тестирати на довољном броју реалних пацијената и у реалним условима.

## 2.10 Име потенцијалног ментора

**проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

## 2.11 Научна област дисертације

Медицина. Уже области интерна медицина и клиничка фармакологија.

## 2.12 Научна област чланова комисије

**1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

**2. доц. др Јасмина Миловановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

**3. проф. др Викторија Драгојевић Симић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије за ужу научну област Клиничка фармакологија, члан

### Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, **др Нарциса Петровић Субић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се израђује математички модел за процену узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза **др Нарцисе Петровић Субић** бити од великог научног и практичног значаја.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Нарцисе Петровић Субић** под називом „**АНАЛИЗА МАТЕМАТИЧКОГ МОДЕЛА ЗА ПРОЦЕНУ УЗРОКА АБНОРМАЛНИХ ЛАБОРАТОРИЈСКИХ ТЕСТОВА ОШТЕЋЕЊА ЈЕТРИНЕ ФУНКЦИЈЕ**” и одобри њену израду.

**проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

---

**доц. др Јасмина Миловановић**, члан, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

---

**проф. др Викторија Драгојевић Симић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије за ужу научну област Клиничка фармакологија, члан

---

У Крагујевцу, 6.12.2012.

