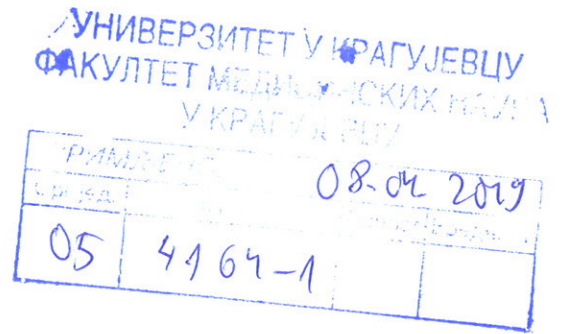


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-106/26 од 19.02.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Саше Драговића** под називом:

“Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Фармакологија и токсикологија* и *Клиничка фармација*, председник;
2. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Др сци. мед. Немања Ранчић**, научни сарадник Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Фармакологија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Саша Драговић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Саша Драговић је рођен 20.04.1972. године у Лебану, Општина Лебане, Србија. Основну школу је завршио у Лецу, а средњу медицинску школу у Лесковцу, обе као носилац Вукове дипломе. Медицински факултет је завршио у Нишу као прва генерација студената на шестогодишњем школовању у предвиђеном апсолвентском року и положеним дипломским испитом из области Хирургије са оценом 10. Након завршеног факултета обавезни лекарски стаж је обавио у Војној болници у Нишу, као активни старешина тадашње Војске Југославије, где га затиче агресија НАТО-а. Активно учествује у збрињавању повређених и оболелих у ратним дешавањима 1999. године на хируршком одељењу ВБ Ниш. Након стажа радио је као лекар у гарнизонај амбуланти у Врању у трајању од три године где је обављало дужности Управника гарнизоне амбуланте и Начелника санитетске службе у бригади. Након тога је послат на специјалистичке студије из опште и васкуларне хирургије на Војномедицинску академију дана 03.09.2002., које је завршио у предвиђеном року, 28.08.2007. са одличним успехом. Тренутно је распоређен на формацијском месту лекара на одељењу за хепатобилијарну и панкреатичну на Клиници за општу хирургију Војномедицинске академије.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом“

Предмет: Испитивање и поређење квалитета живота пацијената са хроничним панкреатитисом који су лечени оперативно у односу на пацијенте који су лечени конзервативним методама.

Хипотезе:

1. Пацијенти код којих је хронични панкреатитис третиран хируршким путем имају бољи квалитет живота у односу на пацијенте лечене конзервативном терапијом;
2. Хируршки третирани пацијенти са хроничним панкреатитисом имају мањи интензитет бола у односу на пацијенте који су конзервативно третирани.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Саша Драговић, је објавио рад у целости у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Dragović S.** Kolono-kolonična invaginacija izazvana karcinomom sekuma: prikaz slučaja. Acta medica Medianae. 2019; doi: 10.5633/amm.2019.0313. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хронични панкреатитис (ХП) јесте комплексно инфламаторно обољење ткива панкреаса, које се карактерише иреверзибилним структуралним и функционалним оштећењем ткива панкреаса, које узрокује бол, малдигестију и губитак телесне масе, доводећи до погоршања квалитета живота. Патохистолошки се карактерише дуготрајним запаљенским процесом у паренхиму панкреаса, губитком ацинусних ћелија и склерозом, што је праћено абдоминалним болом и смањеним лучењем дигестивних ензима, као и постепеном функционалном инсуфицијенцијом егзокриног и ендокриног паренхима.

То је обољење са значајним друштвено-економским последицама, које се јавља преваленцом од око 27,4 случајева на 100.000 становника. Главни фактор ризика за развој ХП јесте хронична злоупотреба алкохола, анамнестички присутна код 75-90% пацијената. Идиопатски облици, анатомски поремећаји и генетска предиспозиција су други потенцијални узроци настанка ХП. Клиничка презентација ХП је варијабилна у зависности од стања болести. У стадијум А, раној фази болести, доминира периодични клинички акутни панкреатитис. У стадијуму В, јавља се стални бол са компликацијама као што су жутица и панкреасна фистула, али су егзокрина и ендокрина функција панкреаса

очуване. У завршној фази, стадијум С, панкреасна фиброза доводи до губитка егзокрине и/или ендокрине функције.

Дијагноза ХП се поставља на основу налаза добијених клиничким, биохемијским и радиолошким испитивањима. Терапија ХП може бити конзервативна, хируршка и радиолошка. Компликације су честе и обухватају повишени интрапанкреатични притисак, псеудоцисте, фистуле или апсцесе, стенозу дуоденума и билијарног канала, калкулозу, васкуларне поремећаје и неоплазме. Индикације за хируршки третман су упоран и константан бол, сумња на малигнитет, компликације попут билијарне стенозе или развоја панкреасних псеудоциста, као и појава запаљенске масе главе панкреаса.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа испитивању и поређењу терапијских протокола, хируршког са једне, и конзервативног, са друге стране. Резултати истраживања би могли да пруже корисне информације које би могле да имају значајну улогу у опредељивању за избор терапијских процедура.

Циљеви овог истраживања су:

1. Упоредити квалитет живота оперисаних и конзервативно лечених пацијената са ХП уз помоћ стандардизованог упитника EuroQol-5 dimension (EQ-5D-5L),
2. Упоредити интензитет бола оперисаних и конзервативно лечених пацијената са ХП уз помоћ Short Form McGill Pain Questionnaire (SF MPQ).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Квалитет живота пацијената са ХП је значајно нарушен, због интензивног бола. У нама доступној литератури постоје само две студије које пореде квалитет живота болесника са ХП лечених хируршким и конзервативним третманом. Квалитет живота пацијената након оперативних процедура по *Frey*-у и *Beger*-у је бољи од квалитета живота пацијената који пате од хроничног панкреатитиса и примају само конзервативну терапију. Јачина бола и метаболичке промене за пацијенте са ХП, су одлучујући фактор квалитета живота. У поређењу са другим традиционалним хируршким техникама, процедура по *Frey*-у са

додатном ресекцијом главе панкреаса нуди предности у погледу дугорочне безболности и ниског ризика од компликација након оперативног лечења, те се иста може препоручити као стандардна метода хируршког лечења ХП.

У групи са конзервативним третманом примењују се следећи лекови: аналгетици опиоидни и неопиоидни, препарати са ензимима (липаза амилаза, протеаза)-креон и панкреатин. У групи са хируршком терапијом биће извршене једна или више хируршких интервенција: декомпресија или ресекција панкреаса, екстирпација панкреатичних или билијарних калкула, постављање стента, холецистектомија, спленектомија, панкреатико-јејуналне анастомозе, сфинктеротомија или збрињавање стенозе дуоденума. Индикације за хируршко лечење биће и евентуалне пратеће компликације (инфилтрација главе панкреаса, псеудицисте, фистуле или неоплазме панкреаса).

У Србији до сада није рађена нити једна студија везана за квалитет живота оперативних пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са ХП. Упитници које користимо у нашој студији до сада нису употребљавани у анализирању квалитета живота пацијената са ХП лечених оперативно у односу на конзервативно лечене пацијенте.

Студија би потврдила или оспорила утицај хируршких процедура на побољшање квалитета живота пацијената са ХП, те наведене упитнике увела у свакодневну клиничку праксу за процену тренутног квалитета живота болесника са ХП, што би помогло при одлуци у тренутку престанка конзервативног и преласка на оперативни третман пацијената са ХП.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија ће бити спроведена као клиничка, опсервациона студија пресека.

2.7.2. Популација која се истражује

Студија ће обухватити 25 пацијената са ХП који су лечени у Војномедицинској академији у периоду од 01.01.2008. до 31.12.2017.

Дијагноза ХП у сваког пацијента биће потврђена радиолошким методама, ехосонографијом и компјутеризованом томографијом. Сваки пацијент, осим детаљне

анамнезе и стандардног физичког прегледа, имаће комплетне биохемијске анализе, нарочито оне које се односе на функцију екзокриног и ендокриног панкреаса: ниво амилазе, затим концентрацију глукозе, калијума, натријума и калцијума, као и вредности AST, ALT и билирубина. Евидентираће се и број и изглед столица, како на почетку болести тако и током праћења пацијената након увођења конзервативне терапије.

Група са конзервативним третманом – примењиваће се аналгетици (укључујући и опијате у најтежим случајевима), као и супституциона терапија (нарочито препарати са ензимима (липаза, амилaza, протеаза) - креон и панкреатин).

Група са хируршким лечењем - примениће се оперативне технике у зависности од одређених индикација. Технике обухватају екстирпацију евентуалних калкулуса у дуктусу панкреатикусу или билијарису, постављање стента, холецистектомију, оперативну санацију стенозе жучних и панкреасних водова, као и дуоденума, успостављање панкреатико-јејуналне или цисто-јејуналне анастомозе, спленектомију и сфинктеротомију. Главне индикације за хируршку интервенцију су углавном неподношљив абдоминални бол који не реагује на примењену аналгетичну терапију и појава компликација које се не могу лечити конзервативно.

Критеријуми за укључење у студији су: постављена дијагноза ХП на основу постојања симптома, биохемијских и радиолошких анализа, пацијенти старости од 18-80 година и пацијенти који очекивано реагују на конзервативну терапију (без парадоксалних појава).

Критеријуми за искључивање из студије су немогућност давања пристанка информисаног пацијента за учешће у студији, пацијенти који не желе да учествују у студији, пацијенти који излазе из предвиђеног протокола и ментално ретардирани пацијенти.

2.7.3. Узорковање

Истраживање ће обухватити пацијенте са ХП лечене у периоду од 01.01.2008. до 31.12.2017. године на Хируршкој клиници Војномедицинске академије, а који испуњавају критеријуме укључења у истраживање. Након праћења, сви пацијенти ће бити разврстани у две групе, пацијенти који су лечени хируршким путем и они који су лечени конзервативним методама. Пацијенти ће се о свом тренутном здравственом стању везаном

за степен бола и квалитет живота изјашњавати путем упитника о болу McGill и упитника о здрављу EUROQoL 5D5L, па ће се накнадном статистичком анализом на основу овог исхода анализирати сви подаци.

2.7.4. Варијабле

Независне варијабле које ће се анализирати су старост пацијента, пол, порекло (место становања), степен образовања, занимање, злоупотреба алкохола, никотина и других дрога, ранија обољења или операције, као и евентуална породична појава панкреатитиса, врста примењеног третмана и друге значајне карактеристике.

Зависне варијабле које ће се анализирати су кључни симптоми и резултати стандардних и специфичних биохемијских анализа (ниво амилазе, концентрације глукозе, калијума, натријума и калцијума, вредности AST, ALT и билирубина) и дијагностичких процедура, реаговање на терапију и евентуалне компликације ХП. Такође ће се анализирати квалитета живота пацијената, квалитет абдоминалног бола, учесталост епизода бола, број столица и изглед столице, као и учесталост одговарајућих компликација обољења, поготово псеудоциста и тумора панкреаса или суседних органа, дужина трајања болести и исход лечења.

Код свих пацијената биће урађен McGill упитник о болу (кратка верзија- прилог 1) која се састоји од 15 питања на која се даје један од четири понуђена одговора (не постоји, слаб, средњи или јак бол). Ова питања служе да опишу квалитет и квантитет бола. Такође се процењује уз помоћ визуелно-аналогне скале јачина бола изражена у јединици mm (опсег вредности је 0 до 100). Ова питања се односе на седмицу пре самог тренутка испитивања, а затим трећи део упитника процењује јачину бола у самом тренутку анкетирања пацијента.

Квалитет живота ће бити процењен уз помоћ EUROQoL 5D5L упитника о здрављу. Упитник је добијен од EuroQol Research Foundation, где је већ преведен 2017. године на наш језик и валидиран за нашу популацију. На дан анкетирања пацијента, пацијент заокружује један од 5 понуђених одговара на свако од пет питања, која се тичу покретљивости, бриге о себи, уобичајених дневних активности, бола/нелагодности и узнемирености/потиштености. Затим се одговара на скали од 0 до 100 на питање колико је добро или лоше здравствено стање из перспективе пацијента.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

На основу стандардних статистичких параметара (снага студије 80% (0,80), вероватноћа α грешке 0,05, двострано тестирање, једнаке величине група), да би се пронашла значајна разлика у вредности интензитета бола након операције у односу на конзервативно лечену групу пацијената са ХП (просечни интензитет абдоминалног бола код хируршки лечених пацијената са ХП је $2,41 \pm 0,22$; конзервативно лечених $4,85 \pm 2,12$) израчуната је потребна величина узорка т тестом за независне узорке, користећи G*Power 3.1, од 8 пацијената по групи (величина ефекта 1,6189857). Међутим, планира се да се укључи најмање 50 пацијената (по 25 пацијената у конзервативно и хируршки леченој групи), како би се осигурала довољна величина узорка.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка анализа података ће бити урађена у статистичком програму, PASW Statistics 18. Атрибутивне варијабле ће бити представљене у облику фреквенци, а статистичка значајност тестирана Chi-square тестом. Континуалне варијабле ће бити представљене у облику средње вредности и стандардне девијације, односно медијане и интеркварталним распоном у зависности од расподеле података тестиране Kolmogorov-Smirnov тестом. Значајност разлике континуалних варијабли биће тестирана Student t тестом за (не)зависне узроке или Mann-Whitney или Wilcoxon тестом; батерија тестова ANOVA и непараметарске алтернативе, Kruskal-Wallis или Friedman тест. Корелација ће бити тестирана Pearson или Spearman корелацијом, а јачина корелације процењивана као јака ($r > 0,5$), средње јака ($r = 0,3-0,49$) или слаба ($r < 0,29$). Анализе ће бити процењене на нивоу статистичке значајности од $p < 0,05$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће студија показати да се након оперативог лечења ниво бола и број контролних прегледа, као и број дана одсуства са посла радно способних пацијената, значајно смањује у односу на конзервативно лечене пацијенте, што значајно утиче на квалитет живота.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Значај студије се огледа у томе што би се пружа могућност за одређивање најуспешније методе лечења, како у купирању абдоминалног бола и очувању функције панкреаса, тако и у смањењу фреквенце компликација и, према томе, бољег квалитета живота пацијената. Наведене чињенице ће се директно одразити и на третман свих будућих болесника са хроничним панкреатитисом, јер би ова дисертација могла да има значај клиничког водича.

3. Предлог ментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу проф. др Маја Вуловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, и доц. др Бошко Милев, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија.

Проф. др Маја Вуловић и доц. др Бошко Милев поседују стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Маје Вуловић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Milev B, Milev B, Kostić Z, Mirković D, Perišić N, Tasić O, Elez M, Radunović A, Jovanović M, Marić P, Daišević S, Prelević R, **Vulović M**. Abdominal localization of unicentric form of Castleman disease –A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(4):367-70.
2. Radunovic A, Kosutic M, **Vulovic M**, Milev B, Janjusevic N, Ivosevic A, Krulj V. Ilizarov method as limb salvage in treating of massive femoral defect after unsuccessful tumor arthroplasty. *Vojnosanitet Pregl.* 2016;73(8):779-82.

3. Jovanović M, Janjušević N, Mirković D, **Vulović M**, Milev B, Mitrović M, Trifunović B. Giant primary retroperitoneal seminoma: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016; 73(2): 205-7
4. Jovanović J, Jeremić D, Jovanović B, **Vulović M**, Sazdanović P, Sazdanović M, Ognjanović N, Stojadinović D, Jeremić K, Marković N and Živanović-Mačužić I. Nasal Morphological Characteristics of the Serbian Population. *Arch Biol Sci.* 2014;66(1):227-32.
5. Ognjanović N, Jeremić D, Živanović-Mačužić I, Sazdanović M, Sazdanović P, Tanasković I, Jovanović J, Popović R, Vojinović R, Milosević B, Milosavljević M, Stojadinović D, Toševski J, **Vulović M**. Mdct Angiography of Anatomical Variations of the Celiac Trunk and Superior Mesenteric Artery. *Arch Biol Sci.* 2014;66(1):233-40.
6. Tanasković I, Lačković V, Radak D, Knežević Usaj S, Lačković M, **Stanković Vulović M**, Poček L, Kanjuh V. Ultrastructural characteristics of the vascular wall components of ruptured atherosclerotic abdominal aortic aneurysm. *Arch Biol Sci.* 2013;65(4):1271-8.

Радови доц. др Бошка Милева који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Milev B**, Milev B, Kostić Z, Mirković D, Perišić N, Tasić O, Elez M, Radunović A, Jovanović M, Marić P, Daišević S, Prelević R, Vulović M. Abdominal localization of unicentric form of Castleman disease –A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2017;74(4):367-70.
2. Kostić Z, Panišić M, **Milev B**, Mijušković Z, Slavković D, Ignjatović M. Diagnostic value of serial measurement of C-reactive protein in serum and matrix metalloproteinase-9 in drainage fluid in the detection of infectious complications and anastomotic leakage in patients with colorectal resection. *Vojnosanit Pregl.* 2015;72(10):889-98.
3. Marić P, Milović N, Bancević V, Kosević B, Aleksić P, Janković SK, Hajduković Z, **Milev B**, Cerović S. Pheochromocytoma of the urinary bladder--A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(6):584-7.
4. Prelević R, **Milev B**, Milović N, Ignjatović M, Spasić A, Petrović N. Gigantic spermatocytic seminoma: A rare tumor of germ cell origin. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(7):679-81.

5. Jovanović M, Janjusević N, Mirković D, Vulović M, **Milev B**, Mitrović M, Trifunović B. Giant primary retroperitoneal seminoma: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(2):205-7.
6. Radunović A, Košutić M, Vulović M, **Milev B**, Janjušević N, Ivošević A, Krulj V. Ilizarov method as limb salvage in treatment of massive femoral defect after unsuccessful tumor arthroplasty. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(8):779-82.

Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Фармакологија и токсикологија* и *Клиничка фармација*, председник;
2. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Др сци. мед. Немања Ранчић**, научни сарадник Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Фармакологија*, члан.

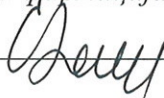
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Саша Драговић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

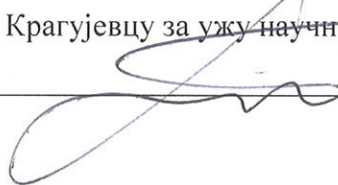
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Саше Драговића, под називом “**Квалитет живота оперативно лечених пацијената у односу на конзервативно лечене пацијенте са хроничним панкреатитисом**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области *Фармакологија и токсикологија* и *Клиничка фармација*, председник



Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан



Др сци. мед. Немања Ранчић, научни сарадник Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Фармакологија*, члан



У Крагујевцу, 12.03.2019. године