

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛЈЕНО	10.10.2019.
Орг. бр.	
ОЛ	19 184-1

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-584/35 од 10.07.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Загора Загорца** под називом:

„Процена утицаја интраабдоминалног притиска на параметре структуре и функције јетре код болесника подвргнутих лапароскопским операцијама жучне кесе“

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

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Доц. др Александар Цветковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Драган Радовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Загор Загорац** 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

Загор Загорац је рођен 03.07.1973. године у Брчком, Република Босна и Херцеговина. Медицински факултет Универзитета у Београду завршио је 2001. године, а 2007. специјализацију из опште хирургије такође на Медицинском факултету у Београду. Специјалистичке академске студије из области дигестивног система завршио је 2011., а субспецијализацију из дигестивне хирургије 2017. године на Медицинском факултету у Београду. Члан је више струковних удружења и похађао је више стручних едукација. Аутор је више публикација у националним и међународним часописима.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Процена утицаја интраабдоминалног притиска на параметре структуре и функције јетре код болесника подвргнутих лапароскопским операцијама жучне кесе“

Предмет: Испитивање утицаја вредности интраабдоминалног притиска на морфолошке и функционале карактеристике јетре код болесника подвргнутих лапароскопским операцијама жучне кесе.

Хипотезе:

1. Краће време рада може смањити могућност промена структурних и функционалних параметара јетре индукованих лапароскопском хирургијом.
2. Нижи интраабдоминални притисак може смањити могућност промена структурних и функционалних параметара јетре индукованих лапароскопском хирургијом.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Загор Загорац, је објавио 1 рад у целости у часопису категорије M23, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Zagorac Z**, Zivic R, Milanovic M, Vekic B, Dakovic B, Bukumiric Z, Radovanovic D. Changes in liver function tests after laparoscopic cholecystectomy with low- and high-pressure pneumoperitoneum. Eur Surg. 2019;51(2):61-65. **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Лапароскопска холецистектомија представља златни стандард у лечењу калкулозе жучне кесе. Пнеумоперитонеум креиран уз помоћ угљен-диоксида (CO₂) представља кључни елемент за извођење лапароскопских операција, којим се пружа визуелна јасноћа и обезбеђује простор за сигурну и ефикасну хирургију. Ставови о висини интраабдоминалног притиска (ИАП) у лапароскопским операцијама нису јасно дефинисани. Код лапароскопских операција у гинекологији се користи ИАП између 12 и 16 mmHg, у урологији ИАП између 8 и 20 mmHg. У абдоминалној хирургији не постоји консензус о висини ИАП-а код лапароскопских операција. Висина ИАП-а код лапароскопских операција у абдоминалној хирургији се креће између 8 и 15 mmHg. Директни ефекти пнеумоперитонеума креираног уз помоћ CO₂ су последица механичког дејства гаса, односно повећања ИАП, а индиректни ефекти су узроковани апсорпцијом гаса из грбуха.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду учесталост калкулозе жучне кесе у општој популацији, а самим тим и хируршких интервенција које представљају примарни метод лечења, ово истраживање ће пружити нова сазнања о вредностима интраабдоминалног притиска који се примењује током лапароскопске холецистектомије, као златног стандарда у лечењу калкулозе жучне кесе, као и његовом утицају на морфологију и функцију јетре.

Циљеви овог истраживања су:

1. Процена ефеката пнеумоперитонеума креираног угљен-диоксидом на структурне тестове јетре током и након лапароскопске холецистектомије. Параметри који указују на микроструктурна дешавања у јетри су:
 1. аспартат аминотрансфераза (AST)

2. аланин аминотрансфераза (ALT)
 3. гама глутамилтрансфераза (GGT)
 4. укупни билирубин
 5. лактат дехидрогеназа (LDH).
2. Процена ефеката пнеумоперитонеума креираног угљен-диоксидам на функционалне тестове јетре током и након лапароскопске холецистектомије. Параметри који указују на функционална дешавања у јетри су:
1. албумин
 2. фибриноген.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Пнеумоперитонеум креиран са угљен-диоксидам може изазвати интраоперативно поремећаје респираторне, кардиоваскуларне, хепатичне и бубрежне функције. Пнеумоперитонеум са високим притиском смањује портални венски проток и узрокује физиолошке промене у функцији јетре.

У лапароскопској хирургији, нежељени ефекти пнеумоперитонеума као што смо претходно рекли су резултат повећаног интраабдоминалног притиска с једне стране и употребе CO₂ као гаса који инсуфлирамо у трбух са друге стране. Неке од промена хемодинамских параметара које произилазе из стварања пнеумоперитонеума су повећање артеријског и централног венског притиска, повећање системског васкуларног отпора и смањење минутног волумена. Поред тога, документоване су и друге значајне промене као последица пнеумоперитонеума, као што су централна хипертензија, аритмија, смањен проток крви кроз мезентеричне крвне судове, хиперкапнија, ацидоза и повећано ослобађање вазопресина.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничка проспективна рандомизирана студија у којој ће се пратити три групе пацијената са калкулозом жучне кесе који ће бити третирани оперативно у КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ у Београду.

2.7.2. Популација која се истражује

За све пацијенте ће бити коришћена стандардизована техника увода и вођења анестезије истим лековима. Лапароскопска холецистектомија ће се изводити коришћењем технике са четири троакара и са пацијентом у анти-Тренделенбурговом положају. Трбух ће бити инсуфлиран са CO₂ помоћу аутоматског инсуфлатора. Пнеумоперитонеум ће бити креиран отвореном техником без визуелне контроле кроз мали рез испод умбиликуса. Сви пацијенти ће бити прегледани од стране хирурга укључених у ову студију на следећим посетама: седам дана и четири недеље након операције у амбулантном хируршком одељењу.

2.7.3. Узорковање

Критеријуми за укључивање пацијената у ову студију биће да пацијенти нису имали историју претходне болести јетре и да показују нормалне вредности преоперативних структурних и функционалних тестова јетре. Додатни критеријуми искључења из студије биће: специфичне срчане болести, болести плућа, болести бубрега и трудноћа. Рандомизација ће бити заснована на запечаћеним ковертама које садрже случајне групе: прва група која ће током операције имати пнеумоперитонеум са притиском 12 *mmHg*, друга група су пацијенти који ће бити оперисани са притиском 14 *mmHg*, и трећа група су пацијенти који ће током операције имати креиран пнеумоперитонеум са притиском од 15 *mmHg*. С обзиром да се концепт једнодневне хирургије за овај тип операције спроводи у нашој установи уназад петнаест година, сви пацијенти ће бити хоспитализовани 24 сата.

2.7.4. Варијабле

Параметри микроструктурног и функционалног дешавања у јетри: укупни билирубин, *ALT*, *AST*, *GGT*, *LDH*, албумин и фибриноген добиће се узимањем крви венепункцијом преоперативно, 24 часа, 7 дана и месец дана постоперативно. Укупни билирубин, *ALT*, *AST*, *GGT*, *LDH* ће се узимати преоперативно, 24 часа и 7 дана постоперативно, а албумин и фибриноген преоперативно, 24 часа и месец дана постоперативно.

Детаљна статистичка анализа обухватиће пол, старост и време рада. Хематохемијски тестови биће изведени у истој лабораторији користећи само један тип уређаја. Нормални распони за сваки од поменутих хематохемијских параметара су следећи: билирубин 3-20

umol /L, GGT 15-85 i.j./L, AST 8-40 i.j./L, ALT 16-63 i.j./L, албумин 33-55 g/L, фибриноген 2-4 g/L, LDH 81-234 i.j./L.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Потребна величина узорка за детекцију величине ефекта од 0,4 у анализи варијансе за три групе и задате варијабле, за ниво статистичке значајности од 0,05 и статистичку снагу од 0,9 износи 84 пацијента. Величина ефекта добијена је на основу претпостављених односа вредности објашњене и резидуалне варијансе од 0,1 према 0,9. Статистичка снага за детекцију величине ефекта од 0,4 у анализиваријансе поновљених мерења са међугрупним фактором за три групе и три поновљена мерења за испитиване варијабле, за ниво статистичке значајности од 0,05 и укупну величину узорка од 181 пацијента које смо до сада укључили у студију износи 0,99 (99%). Израчунавање величине узорка урађено је уз помоћ програма *G-power* 3.1.6.

2.7.6. Статистичка обрада података

Анализа статистичких података извршиће се коришћењем *IBM SPSS Statistics 22* (*IBM Corporation, Armonk, NY, USA*). За анализу примарних података користићемо дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза. Дескриптивне статистичке методе које ћемо користити су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативни бројеви (показатељи структуре). Статистичке хипотезе ћемо тестирати помоћу: анализа варијансе са *Turkey post hoc* тестом, хи-квадрат тестом, *Kruskal-Wallis* тестом и *Mann Whitney* тестом. За моделирање односа билирубина, *AST*, *ALT*, *LDH*, *GGT*, албумина и фибриногена као зависних варијабли са предикторима (групе ИАП, мерење времена и трајања операције), користићемо линеарни мешовити модел. Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекивани резултати у овој студији би требало да укажу на значај рада са смањеним вредностима ИАП при лапароскопским операцијама у абдоминалној хирургији, чиме би се

смањили ризици настанка компликација интраоперативно и постоперативно, узрокованих повишеним ИАП услед пнеумоперитонеума креираног са CO₂ како код пацијената са повишеним ризиком од оперативног лечења, тако и код оних који немају пратеће коморбидитете.

Резултате који се очекују у овој студији теоријски били би пораст параметара микроструктурног дешавања у јетри услед повишеног ИАП, док би за параметре функционалног дешавања очекивали падове вредности.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Већ је напоменуто да ставови о висини ИАП код лапароскопских операција у абдоминалној хирургији нису јасно дефинисани. Постоје клиничке препоруке Европског удружења ендоскопских хирурга везане за преоперативну процену пацијената који ће бити подвргнути лапароскопској хирургији, начину стварања пнеумоперитонеума (отворена и затворена техника), употреба држача предњег трбушног зида уз креирање ИАП од 5-7 *mmHg* код пацијената са смањеном функцијом срца, плућа и бубрега, као и контролу постоперативног бола код лапароскопски оперисаних пацијената. Резултатима ове студије и уз помоћ других студија које укључују коришћење одговарајућих помагала за одизање предњег трбушног зида, чиме се омогућава рад са нижим вредностима ИАП, могли би се приближити дефинисању вредности ИАП код лапароскопских операција у абдоминалној хирургији.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*.

Проф. др Берислав Векић поседује 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 Берислава Векића који су у вези са темом докторске дисертације:

1. **Vekić B**, Dragojevic-Simic V, Jakovljevic M, Pilipovic F, Simic R, Zivic R, Radovanovic D, Rancic N. Medical Cost of Colorectal Cancer Services in Serbia Between 2014 and 2017: National Data Report. *Front Pharmacol.* 2019 May 15;10:526.
2. Vicentic S, Sapic R, Damjanovic A, **Vekić B**, Loncar Z, Dimitrijevic I, Ilankovic A, Jovanovic AA. Burnout of Formal Caregivers of Children with Cerebral Palsy. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2016;53(2):10-15.
3. Zivic R, Diklic A, Sipetic Grujicic S, Paunovic I, **Vekić B**, Perunovic R, Radovanovic D, Zivaljevic V. Analysis of malignancy predictors for oxyphile thyroid tumors. *J BUON.* 2016;21(6):1496-1500.
4. **Vekić B**, Ćivić R, Kalezić M, Matić P. Benign cystic teratoma of the mesosigmoid. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144(9-10):549-552
Vekić B, Ćivić R, Kalezić M, Otašević S, Arsić-Arsenijević V. Anorectal melanoma and seborrheic. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144 (5-6):334-339.
5. Popov P, Chapot R, Tanasković S, **Vekić B**, Sotirovic V, Ilijevski N, Radak D. Vocal Cord Paralysis as the First Sign of Spontaneous Carotid Dissection in a Patient With Extracranial Internal Carotid Artery Aneurysm. *Vasc Endovascular Surg* 2016; 50(1):52-6.
6. **Vekić B**, Ćivić R. Pendunculated obstructive lipoma of the ileocecal valve. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142 (11-12):721-723.
7. Tivaljević V, Taušanović K, Paunović I, Diklić A, Kalezić N, Zorić G, Sabljak V, **Vekić B**, Ćivić R, Marinković J, Šipetić S. Age as a prognostic factor in anaplastic thyroid cancer. *International Journal of Endocrinology* 2014;2014:240513.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална хирургија

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, председник;
2. **Доц. др Александар Цветковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан;
3. **Проф. др Драган Радовановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Загор Загорац, 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 Загора Загорца, под називом: „Процена утицаја интраабдоминалног притиска на параметре структуре и функције јетре код болесника подвргнутих лапароскопским операцијама жучне кесе“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

Доц. др Александар Цветковић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета
у Крагујевцу за ужу научну област *Хирургија*, члан

Проф. др Драган Радовановић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област *Хирургија*, члан

У Крагујевцу, 07.08.2019. године