

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

## **1. Одлука Наставно-научног већа**

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-13382/3-6 од 23.12.2015. године, именована је комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Томислава Пејовић под називом:

" ПРОГНОСТИЧКИ МОДЕЛИ ЗА ПРЕДВИЂАЊЕ ХОЛЕДОХОЛИТИЈАЗЕ КОД БОЛЕСНИКА СА ЕЛЕКТИВНОМ ХОЛЕЦИСТЕКТОМИЈОМ"

На основу одлуке Наставно-научног већа формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др Драган Чановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хирургија, председник
- 2) Проф. др Мирослав Стојановић, редовни професор Медицинског факулта у Нишу, ужа научна област Хирургија, члан
- 3) Проф. др Драгче Радовановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хирургија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

## **2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

### **2.1. Кратка биографија кандидата**

Рођен је 24.04.1962. године у Горњем Милановцу где је завршио основну школу и гимназију. Медицински факултет, Универзитета у Београду, завршио је 1988. године, са одличним успехом у апсолвентском року. Стални радни однос засновао је у Здравственом центру Горњи Милановац 1988. године. Након обављеног лекарског стажа радио је као лекар у Служби хитне медицинске помоћи до краја 1993. године.

Специјалистичке студије из Опште хирургије започео је 1994. године на Хируршком одељењу З. Ц. Горњи Милановац, а од 1996. до 1999. наставио и завршио на Првој хируршкој клиници у Београду. Исте године положио је специјалистички испит пред комисијом Проф. Др Р. Чоловић, Проф. Др П. Петровић и Проф. Др В. Арсов, са одличним успехом.

Поред практичног рада у струци, посебну пажњу, посветио је континуираној медицинској едукацији. Током петнаестогодишњег специјалистичког стажа своја знања обогатио је у областима: васкуларне хирургије и ангиологије, лапароскопије, херниологије, онколошке хирургије, ендокрине хирургије, колопроктологије и хепато-билијарне хирургије.

Од 2010. године обавља функцију Начелника Хируршке службе Опште болнице у Горњем Милановцу.

Резултате споствене хируршке праксе објавио је у двадесет једном раду и то у шеснаест као први или једини аутор и у пет као коаутор. Као аутор прихваћених стручних радова учествовао је на два светска конгреса за хепато-панкреатико-билијарну хирургију ( у организацији ИНРВА у Вашингтону 2004. и Единбургу 2006. године). Стручне радове приказао је и на 20. и 21. Југословенском конгресу хирурга који су одржани 1998. на Зластибору и 2001. у Београду, затим на Првом конгресу херниолога у Нишкој Бањи 2005, као и на састанцима Хируршке секције у Горњем Милановцу 1996. и 2001.

Члан је Управног одбора Хируршке секције од 2004.године. Реизабран је на ту функцију 2011.

Такође је члан и два међународна удружења хирурга, EDS-a (Europien Digestive Surgery) од 1998. и ИНРВА (International Hepato-Pancreato-Biliary Association) од 2007. године.

Одлуком Министра здравља Републике Србије 28.02.2008. године добио је звање Примариуса.

Усмени докторски испит кандидат је положио 12.07.2013. године.

Ожењен је и има двоје деце, сина Алексу (1992.) и ћерку Мину (1994.).

## **2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

**Наслов:** " ПРОГНОСТИЧКИ МОДЕЛИ ЗА ПРЕДВИЂАЊЕ ХОЛЕДОХОЛИТИЈАЗЕ КОД БОЛЕСНИКА СА ЕЛЕКТИВНОМ ХОЛЕЦИСТЕКТОМИЈОМ"

**Предмет** докторске дисертације је да се утврде независни предиктори и добијање прогностичког модела у предвиђању присуства асимптоматске холедохолитијазе код особа оперисаних отвореном и лапароскопском холецистектомијом због симптоматске калкулозе жучне кесе.

**Хипотезе:**

- Постоје независни предиктори присуства калкулуса у заједничком жучном воду (КЗЖВ) при елективној отвореној или лапароскопској холецистектомији са којим је могуће формирати предиктивни модел на основу преоперативно прикупљених података
- Предикциони модели на основу преоперативно прикупљених података омогућавају поуздану предикцију присуства КЗЖВ
- Ширина дуктуса цистикуса је независни предиктор присуства калкулозе заједничког жучног вода при лапароскопској холецистектомији
- Прогностички модел који укључује ширину дуктуса цистикуса показује добре предиктивне перформансе у односу на друге моделе и клинички је користан

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат др Томислав Пејовић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

Кандидат је објавио један рад у часопису са рецензијом, од међународног значаја, као први аутор чиме је испунио услов за пријаву докторске дисертације:

1) Pejović T. Stojadinović MM. Scoring system development and validation for prediction choledocholithiasis before open cholecystectomy. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143: 681-687.

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Холелитијаза, као један од најчешћих хируршких проблема је често удружена са асимптоматском калкулозом заједничког жучно вода што холецистектомију као релативно једноставну и ефикасну оперативну технику усложњава, а исход лечења чини неизвеснијим. Многе инвазивне и неинвазивне дијагностичке методе су уведене у клиничку праксу ради преоперативне дијагнозе холедохолитијазе: магнетно-резонантна холангио панкреатографија, ендоскопска-ретроградна холангиопанкреатографија, као и спирална компјутеризована холангиографија, интроперативна холангиографија и интраоперативна ендоскопска примена ултразвука. Упркос добрим резултатима ових дијагностичких и делом терапијских процедура, оне се не користе рутински због цене, доступности и технички су тешке за извођење.

Стога није изненађујуће да су развијени бројни прогностички модели у предвиђању симултаног присуства калкулозе заједничког жучног вода. У више студија показано је да су мултиваријантни модели предикције калкулозе заједничког жучног вода успешнији и информативнији од појединачних прогностичких фактора. Независни предиктори калкулозе заједничког жучног вода у досадашњим прогностичким моделима били су старост болесника, присуство билијарне колике, акутни холециститис, укупни серумски билирубин, гама-глутамил трансфераза, алкална фосфатаза, аспартат аминокиселинске трансферазе, аланин аминокиселинске трансферазе, број и величина калкулуса у жучној кеси и дијаметар холедоха на ултразвуку. Поједини бодовни системи изведени су на болесницима оперисаним отвореном методом, а други на болесницима оперисаним лапароскопском холецистектомијом. Међутим, до сада нису приказани модели који би објединили различите хируршке приступе.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

1. Утврдити независне предикторе присуства КЗЖВ при елективној отвореној или лапароскопској холецистектомији.
2. Одредити њихов релативни значај и испитати узајамне интеракције, са посебним освртом на оне предикторе за које постоје контраверзни литературни подаци о повезаности са поменутиим исходом.
3. Одредити перформансе модела и показати клиничку корисност
4. Утврдити да ли интраоперативно мерена ширина дуктуса цистикуса представља независни предиктор присуства калкулуса у заједничком жучном воду при ЛХ
5. Развити прогностички модел за групу болесника оперисаних ЛХ
6. Формирати стабло одлучивања као прогностичког модела у интраоперативној процени присуства калкулозе заједничког жучног вода.
7. Одредити перформансе модела и показати клиничку корисност

Значај студије огледа се и у селективној, рестриктивној, примени интраоперативне холангиографије, као дијагностичке методе, која би била спровођена само код оних болесника са вредностима преоперативних прогностичких фактора који са великом вероватноћом указују на постојање холедохолитијазе.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

У досадашњој литератури у формирању прогностичких модела најчешће су коришћене мултиваријантна регресиона анализа, дискриминативна анализа или неуронске мреже, док је анализа бинарних исхода уз помоћ стабла одлучивања ретко коришћена у хирургији (колоректални и карцином дојке или у предвиђању великих езофагеалних варикса).

Осим тога, новина у овом истраживању је да у досадашњим студијама интраоперативно мерена ширина дуктуса цистикуса није коришћена као предиктор постојања калкулозе заједничког жучног вода сем у једној студији. Наиме, дисекција у нивоу Calot-овог троугла омогућује његову визуализацију и индиректно и директно мерење ширине.

## 2.7. Методе истраживања

Студија је конципирана као ретроспективно-проспективна, кохортна студија оперисаних болесника због симптоматске калкулозе жучне кесе на Хируршком одељењу Опште болнице Горњи Милановац. У студију ће бити укључени болесници који су оперисани због симптоматске калкулозе жучне кесе било отвореном или лапароскопском методом у 7-годишњем периоду од 2008 до 2014.

Циљ истраживања зависна варијабла (исход) јесте симултано присуство калкулозе заједничког жучног вода код болесника оперисаних због симптоматске калкулозе жучне кесе. За њену идентификацију користи ће се налази интраоперативне холангиографије и екстракција калкулуса при оперативној холецистектомији или постоперативно уклањање калкулуса ендоскопском ретроградном холангио-панкреатографијом.

Као независне варијабле (узроци) користи ће се клинички подаци, демографске, лабораторијске, клиничке, ултрасонографске и интраоперативни налази, који потенцијално могу бити прогностички фактори присутне холедохолитијазе.

Величину узорка одређена је на основу параметара: снаге студије од 80%, вероватноће грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0.05 за једносмерно тестирање нулте хипотезе и претходно описаног прогностичког модела који укључује налаз трансабдоминалне ултрасонографије, серумског нивоа билирубина, алкалне фосфатазе, аспартат аминок-трасферазе и старости са пољем испод ROC криве од 0,789 (нулта хипотеза).

Статистичка обрада резултата обухватила би методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Укупан број болесника биће рандомизован у деривациони (две трећине) и валидациони сет (једна трећина болесника) насумичним узорковањем. Униваријационом и мултиплом бинарном логистичком регресијом процењен би био значајност појединих варијабли и независан утицај на зависну варијаблу. Користиле би се бројне статистичких процедуре (индикатори) подесности модела (Nosmer Lemeshow goodness of fit test – јачина степена калибрације, Brier скор) предиктивне способности (поље испод ROC [Receiver operating characteristics] криве, сензитивност, специфичност,

позитивна и негативна предиктивна вредност, тачност), као и клиничка корисност (анализом криве одлучивања [енгл. Decision curve analysis]). Валидациони сет користиће се за интерну валидацију модела. Прогностички модел у предвиђању КЗЖВ код болесника оперисаних лапароскопском холецистектомијом био би исказан стаблом одлучивања.

За статистичку обраду података користио би се одговарајући апликативни статистички софтвер (SPSS верзија 13).

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Докторска дисертација треба да докаже постојање независних предиктора присуства калкулуса у заједничком жучном воду при елективној отвореној или лапароскопској холецистектомији са којима је могуће формирати предиктивни модел на основу преоперативно прикупљених података.

Очекује се да је и ширина дуктуса цистикуса независни предиктор присуства калкулозе заједничког жучног вода при лапароскопској холецистектомији и да прогностички модел који укључује овај предиктор, показује добре перформансе у односу на друге моделе као и да је клинички користан.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Докторска дисертација послужиће утврђивању независних предиктора и добијање прогностичких модела у предвиђању холедохолитијазе код особа оперисаних отвореном и лапароскопском холецистектомијом због симптоматске калкулозе жучне кесе.

Структура дисертације укључиће увод са досадашњим познатим резултатима, материјал и методе, оригиналне резултате и списак коришћене литературе.

## **2.10. Име ментора**

Проф. др Мирослав М. Стојадиновић, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област - хирургија

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина, хирургија

## **2.12. Научна област чланова комисије**

1) Проф. др Драган Чановић, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хирургија

2) Проф. др Мирослав Стојановић, Медицински факултет Ниш, ужа научна област Хирургија

3) Проф. др Драгче Радовановић, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хирургија

## **ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ**

На основу досадашњег научног рада и публикованих радова Прим. др Томислав Пејовић, специјалиста опште хирургије, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза научно и практично допринети бољем и прецизнијем предвиђању холедохолитијазе код болесника предвиђених за елективну холецистектомију.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Прим. др Томислава Пејовић под називом: “Прогностички модели за предвиђање холедохолитијазе код болесника са елективном холецистектомијом“ и одобри њену израду.

## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

**Проф. др Драган Чановић,**

ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хирургија, председник

---

**Проф. др Мирослав Стојановић,**

редовни професор Медицинског факулта у Нишу, ужа научна област Хирургија, члан

---

**Проф. др Драгче Радовановић,**

доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Хирургија, члан

---