

**NASTAVNO-NAUČNOM VIJEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BANJOJ LUCI
SENATU UNIVERZITETA U BANJOJ LUCI**

Odlukom Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci broj 18-3-621/2012 od 24.09.2012. godine, sa sjednice Nastavno-naučnog vijeća Medicinskog fakulteta održane 24.09.2012.godine imenovana je Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata za izradu doktorske teze "PREDIKTIVNI SKOROVI ZA TERAPEUTSKU ENDOSKOPSKU RETROGRADNU HOLANGIOPANKREATOGRAFIJU U PACIJENATA SA SUMNjom NA HOLEDOLITIJAZU", kandidata mr.med.sc.dr Predrag Jovanović, u sastavu:

1. dr Jovan Ćulum, vanredni profesor, uža naučna oblast Hirurgija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, predsjednik komisije;
2. dr Enver Zerem, redovni profesor, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli, mentor;
3. dr Zoran Mavija, docent, uža naučna oblast Interna medicina, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci, član.

Nakon detaljnog pregleda prijave doktorske disertacije i bibliografije kandidata mr.med.sc. dr Predraga Jovanovića, Komisija Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci podnosi

IZVJEŠTAJ O OCJENI PODOBNOSTI TEME

I KANDIDATA ZA IZRADU DOKTORSKE DISERTACIJE

1. BIOGRAFSKI PODACI, NAUČNA I STRUČNA DJELATNOST KANDIDATA

- **Biografija**

Predrag Jovanović, doktor medicine i magistar medicinskih nauka, je rođen 30. jula 1978. godine u Tuzli. Osnovnu školu i srednju Medicinsku školu završio je u Tuzli. Medicinski fakultet na Univerzitetu u Tuzli završio je 2003. godine, u redovnom roku, sa prosječnom ocjenom 9,22. Dobitnik je Zlatne plakete Univerziteta u Tuzli, kao i Srebrene plakete Univerziteta u Tuzli za školsku 2002/2003 godinu. Pripravnički staž doktora medicine obavlja u toku 2004/2005 godine u Domu Zdravlja Tuzla i JZU UKC Tuzla.

Od juna 2005. godine zapošljava se na Gastroenterološkom odjelu Klinike za Interne bolesti JZU UKC Tuzla u svojstvu ljekara sekundarca, a specijalizaciju iz oblasti Interne medicine započinje u martu 2007. godine. Specijalistički ispit iz oblasti Interne medicine položio je marta 2011.godine.

Od 2004. do 2006. godine polaznik je Postdiplomskog studija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Tuzli, te polaže sve ispite sa prosječnom ocjenom 10. Decembra 2007.godine uspješno je na Medicinskom fakultetu u Tuzli odbranio magistarski rad pod nazivom »Serumski biohemijski i ultrazvučni markeri holedoholitijaze«.

Autor je i koautor nekoliko naučnih radova objavljenih u visokorangiranim časopisima indeksiranim u »current contents« bazi podataka. Učesnik je više stručnih sastanaka, radionica i kongresa iz oblasti gastroenterologije, hepatologije i digestivne endoskopije.

Polaznik je više kurseva iz digestivne endoskopije u zemlji i inostranstvu.

Član je Evropskog udruženja za digestivnu onkologiju (European Society of Digestive Oncology - ESDO), Evropske asocijacije za proučavanje jetre (European Association for the study of the liver – EASL), Evropskog udruženja za kliničku nutriciju i metabolizam (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN), kao i Asocijacije gastroenterologa i hepatologa Bosne i Hercegovine (AGEHA).

Od zaposlenja na Gastroenterološkom odjelu, pa do danas u kontinuiranoj edukaciji iz oblasti gastrointestinalne endoskopije, ultrazvuka i transplantacije jetre. Aktivno govori engleski i njemački jezik.

Trenutno radi kao specijalista interne medicine na Klinici za interne bolesti JZU UKC Tuzla.

- **Bibliografija**

Spisak objavljenih naučnih radova:

1. **Jovanović P**, Zerem E, Zildzic M. Management of liver abscess formed after asymptomatic sigmoid diverticulitis. *Med Arh.* 2007; 61(2):117-118.
2. Pavlovic-Calic N, Muminhodzic K, Zildzic M, Smajic M, Gegic A, Alibegovic E, Salkic N, **Jovanović P**, Basic M, Iljazovic S. Genetics, clinical manifestations and management of FAP and HNPCC. *Med Arh.* 2007; 61(4):256-259.
3. Salkic NN, Zildzic M, Zerem E, Smajic M, Gegic A, Alibegovic E, **Jovanović P**. Simple uninvestigated dyspepsia: age threshold for early endoscopy in Bosnia and Herzegovina. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;21(1):39-44.

4. Salkic NN, Pavlovic-Calic N, Gegic A, **Jovanović P**, Basic M. Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;22(3):346-53.
5. Zerem E, Salkic N, **Jovanović P**. Is it untrue that ultrasonography guidance is superior to the blind method for liver biopsy? *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010 Sep;19(3):339-40; author reply 340.
6. **Jovanović P**, Salkic NN, Zerem E, Ljuca F. Biochemical and ultrasound parameters may help predict the need for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with a firm clinical and biochemical suspicion for choledocholithiasis. *Eur J Intern Med* 2011; 22(6): e110-114.
7. Zerem E, Susic A, Pavlović-Čalić N, Haračić B, **Jovanović P**. What is the optimal treatment for peripancreatic fluid collections? *J Gastrointest Surg*. 2012 Aug; 16(8):1635-6.
8. **Jovanović P**, Salkic N, Zerem E, Ljuca F. Gammaglutamyl transaminase in biliary obstruction. *Eur J Intern Med* 2012 Apr;23(3):e76.

2. ZNAČAJ I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

- **Značaj istraživanja**

Selekcija pacijenata sa sumnjom na holedoholitijazu za izvođenje terapijske endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) je značajna karika u liječenju holedoholitijaze, a prediktivni skorovi zasnovani na neinvazivnim markerima holedoholitijaze znatno olakšavaju tu selekciju. Razvojem i definisanjem što preciznijeg skora za neinvazivnu predikciju holedoholitijaze postiže se stratifikacija pacijenata sa niskim i visokim rizikom za postojanje kamenaca u holedohusu, a ista omogućava pravilno upućivanje oboljelog na invazivnu terapijsku metodu kakav je ERCP. Obzirom da ERCP, kao invazivna i tehnički zahtjevna metoda sa sobom nosi rizike od komplikacija prilikom i nakon njenog izvođenja, kao i da se i pacijent i medicinsko osoblje tokom ERCP-a izlaže dejstvu jonizujućeg zračenja, jasno je da adekvatna racionalizacija broja pacijenata upućenih na ovu terapijsku metodu predstavlja značajan faktor u smanjenju morbiditeta i mortaliteta.

- **Pregled istraživanja**

U poglavlju Pregled istraživanja prijave doktorske disertacije kandidat ukazuje na značaj prisustva kamenaca u holedohusu (holedoholitijaza) kao jednog od uzroka opstruktivne žutice, te posljedica koje opstrukcija žučnih puteva nosi sa sobom. Zatim se govori o porijeklu žučnih kamenaca i navode istraživanja koja daju podatke o demografskim karakteristikama holedoholitijaze i geografskoj distribuciji različitih vrsta žučnih kamenaca. Dalje se kazuje o patogenezi primarnih i sekundarnih žučnih kamenaca, navodeći brojna

istraživanja u tom polju, te o faktorima rizika za nastanak žučnih kamenaca.

Ističe se značaj biohemijskih i ultrazvučnih parametara koji mogu detektovati prisustvo kamenaca u holedohusu, bila ta holedoholitijaza simptomatska ili ne, te njihova upotreba u prognoziranju nalaza holedoholitijaze prilikom izvođenja dijagnostičkog i/ili terapijskog ERCP-a. Time se ukazuje značaj neinvazivnih parametara u donošenju kliničke odluke za upućivanje i podvrgavanje pacijenata invazivnoj metodi kakav je ERCP.

Raspravlja se o prijašnjim i aktuelnim modalitetima liječenja holedoholitijaze, pozivajući se na brojna istraživanja u oblasti bilijarne hirurgije i gastrointestinalne endoskopije i radiologije. Istaknuto je da je ranih 70-tih godina prošlog vijeka uvedena endoskopska sfinkterektomija kao efikasna metoda za rješavanje bilijarne opstrukcije uzrokovane žučnim kamencima. ERCP se jasno prikazuje kao suverena metoda koja nudi jasan terapijski pristup rješavanju holedoholitijaze. Krvarenje, perforacija, pankreatitis i holangitis, a na osnovu brojnih serija ispitanika, navode se kao moguće komplikacije endoskopske sfinkterotomije i ekstrakcije kamenaca iz holedohusa.

Daje se jasan pregled biohemijskih markera holedoholitijaze i navode brojne studije koje se bave tim problemom, a povišeni nivoi alkalne fosfataze (ALP) i gamaglutamil transpeptidaze (GGT) se ističu kao najčešće biohemijske abnormalnosti u pacijenata sa simptomatskom holedoholitijazom. Istraživanja o značaju nivoa bilirubina u detekciji holedoholitijaze takođe se jasno i pregledno navode. Slijedi dio o ultrazvučnom pregledu abdomena, radiološkoj metodi koja nudi jasnu sliku intra i ekstrahepatalnih žučnih puteva i time značajno doprinosi preciznom dijagnostikovanju opstrukcije holedohusa žučnim kamencima. Transabdominalni ultrazvuk ističe se kao dijagnostička metoda prvog izbora u pacijenata sa sumnjom na holedoholitijazu. Navode se studije koje su definisale senzitivnost i specifičnost ultrazvučnog pregleda u detekciji holedoholitijaze. Potom su jasno navedena ograničenja primjene

neinvazivnih markera holedoholitijaze.

O prediktivnim skorovima za holedoholitijazu autor piše pregledno, navodeći do sada četiri najtačnija skora od četiri različite grupe autora, te upoređujući svaki od njih sa skorom koji je autor objavio sa grupom istraživača 2011.godine u European Journal of Internal Medicine. U svrhu postizanja što veće preciznosti prediktivnog skora za holedoholitijazu i selekciju za ERCP, autor se odlučuje za korištenje vještačke neuronske mreže.

- **Radna hipoteza sa ciljem istraživanja**

Nakon detaljnog pregleda publikacija, definisanja problema i pravca istraživanja, kandidat mr.med.sc. dr Predrag Jovanović jasno je postavio hipotezu istraživanja.

U istraživanju se polazi od radnih hipoteza da biohemijski, ultrazvučni i klinički parametri imaju signifikantnu prediktivnu vrijednost u procjeni postojanja holedoholitijaze i potrebe za ERCP tretmanom u pacijenata sa kliničkom sumnjom na holedoholitijazu, zatim da je tačnost vještačke neuronske mreže preciznija u odnosu na do sada kreirane prediktivne skorove u dijagnostici prisustva klinički značajne holedoholitijaze, potom da dijagnostička tačnost skora dobijenog na osnovu parametara kod ispitanika uključenih u našu studiju i matematički dobijenog modela (ANN skora) imaju komparabilnu vrijednost u odnosu na ostale u literaturi pomenute prediktivne skorove za holedoholitijazu u pacijenata sa kliničkom sumnjom na holedoholitijazu i da je na osnovu rezultata dobijenih ovom studijom moguće utvrditi prediktivni skor čija će vrijednost signifikantno doprinijeti kreiranju alata za donošenje kliničke odluke (decision making tool) za stratifikaciju rizika za holedoholitijazu u pacijenata sa kliničkom sumnjom na istu.

Kako bi dokazao radne hipoteze, kandidat mr.med.sc.dr Predrag Jovanović je jasno postavio sledeće ciljeve istraživanja: Evaluirati prediktivnu vrijednost biohemijskih,

ultrazvučnih i kliničkih parametara u pacijenata sa kliničkom sumnjom na holedoholitijazu; Kreirati vještačku neuronsku mrežu za predikciju holedoholitijaze u pacijenata sa kliničkom sumnjom na istu; Komparativno evaluirati dijagnostičku tačnost vještačke neuronske mreže (ANN) i prediktivnog skora dobijenog kod ispitanika uključenih u našu studiju u odnosu na ostale u literaturi pomenute prediktivne skorove za holedoholitijazu u pacijenata sa kliničkom sumnjom na istu; Na osnovu najtačnijeg prediktivnog skora kreirati alat za donošenje kliničke odluke (decision making tool) za stratifikaciju rizika za holedoholitijazu u pacijenata sa kliničkom sumnjom na istu.

- **Materijal i metod rada**

Dizajn istraživanja, faze istraživanja, pregledi, neophodne analize i metodologija rada su jasno opisani i odabrani u skladu sa važećim standardima i normama. Mjesto predloženog ispitivanja je Odjeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za interne bolesti UKC Tuzla.

U prospektivnoj studiji biće obuhvaćeno najmanje 150 konsekutivnih pacijenata Gastroenterološkog odjela Klinike za interne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Tuzla, hospitalizovanih zbog sumnje na holedoholitijazu. Sumnja na holedoholitijazu će se definisati kao prisustvo kliničkih, biohemijskih i radioloških znakova oboljenja. Kao zlatni standard za holedoholitijazu koristiće se ERCP. Kriteriji za isključivanje iz istraživanja definisani su postojanjem bilo kog oboljenja koje može rezultovati promjenom u nivou biohemijskih markera holedoholitijaze. Ta oboljenja ili stanja su: funkcionalna hiperbilirubinemija (Syndroma Gilbert), tumori jetre, alkoholna bolest jetre, tumori pankreasa, tumori žučnih vodova. Kao isključujući faktor identifikovan je i raniji operativni

zahvat na žučnoj kesi i/ili holedohusu, a zbog mogućeg jatrogenog suženja holedohusa.

Ultrazvučna dijagnostika i ERCP

Svim pacijentima će se rutinski u sklopu dijagnostičke evaluacije holedoholitijaze uraditi ultrazvučni pregled abdomena sa posebnim fokusom na holedohus. Pregledi će se obaviti na UZ aparatu GE Logiq 400 sa sondom podešenom na frekvencije od 3,5 - 5 MHz, sa multiplom fokalnom tačkom. Pregled holedohusa biće učinjen u standardnom desnom kosom položaju sonde uz lepezasto podešavanje ravnine snopa. Dimenzije holedohusa mjerit će se u proksimalnom, srednjem i intrahepatalnom dijelu, neposredno prije stjecišta desnog i lijevog hepatalnog žučnog kanalića i to po 3 mjerenja, a za konačnu vrijednost uzet će se prosječna vrijednost najšireg dijela (Bates, 2004). Prisustvo hiperehogenih sjena u lumenu holedohusa će takođe biti notirano. Prečnik holedohusa ustanoviće se ultrazvučnim pregledom trbuha, a kao gornja granica referentne vrijednosti prečnika holedohusa uzeta je vrijednost od 7mm (Rieger i Wayand, 1995). ERCP će se izvoditi aduodenoskopom Olympus TJF type 145 Exera.

Biohemijski i hematološki testovi

Svim pacijentima će se u laboratoriji Zavoda za biohemiju UKC Tuzla rutinski odrediti vrijednosti sljedećih parametara:

- ❖ funkcionalni parametri: alkalna fosfataza (ALP), gama-glutamil transpeptidaza (GGT), bilirubini (ukupni, konjugovani i nekonjugovani), aspartat-amino transferaza (AST), alanin-amino transferaza (ALT), leukociti (Le) i C-reaktivni protein (CRP). Referentne vrijednosti funkcionalnih parametara su sljedeće: ALP (40-150 U/L), GGT (9-64 U/L), TBIL (3,4-20,5 $\mu\text{mol/L}$), DBIL (0,0-8,6 $\mu\text{mol/L}$), IBIL (3,4-11,9 $\mu\text{mol/L}$), AST (5-34 U/L), ALT (0-55 U/L), Le (4,5-10x10⁹/L), CRP (0,0-3,3 mg/L).

- ❖ Svi navedeni paramteri određivat će se standardnim metodama na aparatu Abbott Architect Ci8200.

Prediktivni skorovi za holedoholitijazu

Na osnovu vrijednosti dobijenih parametara svim pacijetima će biti izračunati prediktivni skorovi za holedoholitijazu, uz korištenje vrijednosti praga preporučenih od strane autora prediktivnih skorova (Rieger i sar., 1995; Menezes i sar., 2000; Sarli i sar., 2003; Sun i sar., 2003; Jovanović i sar., 2011;).

Odabrane statističke metode za analizu dobijenih rezultata su adekvatne.

- **Naučni doprinos istraživanja**

Ovom studijom će se pokušati unaprijediti postojeće scoring sisteme upotrebom ANN. Sve ovo će se pokušati upotrebom rutinskih kliničkih, biohemijskih i ultrazvučnih parametara, koji se koriste u svakodnevnoj dijagnostici i terapiji oboljelih od holedoholitijaze.

Razvijeni prediktivni metod bi mogao imati bolju dijagnostičku vrijednost od do sada razvijenih, te bi mogao pružiti kliničarima mogućnost neinvazivne procjene holedoholitijaze i poboljšanje efikasnosti sistema grupisanja pacijenata sa sumnjom na holedoholitijazu u grupe sa niskom, srednjom i visokom vjerovatnoćom za holedoholitijazu, te shodno tome i odabir najbolje dijagnostičke tj. terapijske metode u datom trenutku.

3. OCJENA I PRIJEDLOG

Na osnovu uvida u rad kandidata, priloženu dokumentaciju, biografiju kandidata i spisak objavljenih radova, zaključujemo da kandidat mr.med.sc.dr Predrag Jovanović ispunjava sve uslove za odobrenje teme za izradu doktorske disertacije u skladu sa važećim propisima, a posebno sa članom 58, Zakona o Univerzitetu i Statutom Univerziteta u Banjoj Luci. Mr.med.sc.dr Predrag Jovanović je vrijedan i cijenjen član kolektiva Klinike za interne bolesti UKC Tuzla i vremenom je dokazao da može samostalno učestvovati u planiranju naučnih projekata, te je zbog toga Komisija smatra kvalifikovanom za stručni i naučni rad.

Predložena tema je aktuelna, nedovoljno istražena i zanimljiva kako sa naučnog stanovišta, tako i sa stanovišta mogućnosti primjene.

Navedene metode istraživanja predstavljaju moderne i pouzdane tehnike istraživanja pomoću kojih je moguće dobiti značajne rezultate. Istraživanja u okviru predložene teme većim dijelom su nastavak rada kandidata u okviru naučno-istraživačkog rada iz oblasti gastroenterologije.

Članovi Komisije smatraju da postoje realni uslovi da kandidat u daljem istraživanju može uspješno da realizuje postavljene zahtjeve i da dobije značajne originalne rezultate.

Prijedlog teme doktorske disertacije mr.med.sc.dr Predraga Jovanovića pod nazivom "PREDIKTIVNI SKOROVİ ZA TERAPEUTSKU ENDOSKOPSKU RETROGRADNU HOLANGIOPANKREATOGRAFIJU U PACIJENATA SA SUMNJOM NA HOLEDOLITIJAZU " zadovoljava sve kriterije za prijavu teme doktorske disertacije.

Kandidat Predrag Jovanović, doktor medicine i magistar medicinskih nauka je, nakon opsežnog i detaljnog pregleda naučne literature, pokazao sposobnost da jasno definiše naučni

problem i ciljeve istraživanja, te da vlada dizajnom istraživanja i izborom metodologije naučno-istraživačkog rada.

Na osnovu detaljne analize Prijave doktorske disertacije, članovi Komisije upućuju pozitivnu ocjenu Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjaluci i Senatu Univerziteta u Banjaluci i sa zadovoljstvom predlažu da se pozitivna ocjena prihvati i odobri tema pod naslovom "PREDIKTIVNI SKOROVİ ZA TERAPEUTSKU ENDOSKOPSKU RETROGRADNU HOLANGIOPANKREATOGRAFIJU U PACIJENATA SA SUMNJOM NA HOLEDOLITIJAZU" te pokrene dalji postupak izrade doktorske disertacije mr.med.sc.dr Predraga Jovanovića.

POTPIS ČLANOVA KOMISIJE

Prof.dr Jovan Ćulum

Prof.dr Enver Zerem

Doc. dr Zoran Mavija

Banja Luka, Tuzla, oktobar 2012. godine

