

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, од 25.06.2014. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Александра Цветковића, специјалисте опште хирургије, под називом:

“Улога преоперативне компјутерске симулације у предикцији попуштања шави након ресекције желуца”

На основу одлуке Наставно научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. проф. др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Машинско инжењерство, Примењена механика и Примењена информатика и рачунарско инжењерство, председник
2. проф. др Драган Чановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. проф. др Дарко Мирковић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научног већу факултета Медицинских наука у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат др мед. Александар Цветковић, специјалиста опште хирургије, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Александар Цветковић, рођен 1977. године у Крагујевцу, где је завршио основну школу и гимназију. Дипломирао на Медицинском факултету у Крагујевцу школске 2003/04.године са просечном оценом 9,32 (девет тридесет два).

Уписао је докторске студије на Медицинском Факултету у Крагујевцу и положио све предвиђене испите као и усмени докторски испит са одличном оценом.

Положио специјалистички испит на Медицинском факултету у Београду 2014. године са одличним успехом, чиме је стекао звање специјалисте опште хирургије.

Говори и пише енглески и руски језик, познаје рад на рачунарима.

Ожењен, отац једног детета.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Улога преоперативне компјутерске симулације у предикцији попуштања шава након ресекције желуца”. Наслов докторске тезе је савремен и актуелан и одсликава главне циљеве истраживања.

Предмет: Комбинацијом математичког моделирања на основу података добијених мерењима и експерименталне студије на материјалу анималног порекла *in vitro* креирати софтверски пакет који би био у стању да на основу података добијених са МСЦТ скенера пацијента креира 3Д интерактивни модел који може предвидети попуштање шава након Billroth II желудачне ресекције.

Хипотеза: Повећан интралуминални притисак је доминантан узрочник дехисценције дуоденалног патрљка.

Постоји корелација између дужине доводне вијуге и нагиба гастројејуналне анастомозе са једне и повећаног притиска у дуоденуму са друге стране.

2.3. Подобност кандидата

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

Cvetkovic A, Markovic R, Milosevic B. Choledochal cyst- Presentation of the disease with a case report. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences* 2011; 11 (3): 194 – 196. M23 3 boda
Impact factor: 0.489

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Сведоци смо да је преоперативна компјутерска симулација еволуирала од едукативног средства до пацијент-специфичне методологије која служи да хирургу омогући ефикасније и безбедније извођење хируршке интервенције. Дехисценција сутуре дуоденалног патрљка након Billroth II желудачне ресекције је одувек сматрана тешком постоперативном компликацијом и узроком великог морталитета. Она и данас представља велики изазов за хирурге који поштују једну клинички искуствено формирану хипотезу да је повећан интралуминални притисак у доводној вијузи, тј. „синдром доводне вијуге“ доминантан узрок дехисценције сутуре дуоденалног патрљка. До синдрома доводне вијуге могу довести превише дугачка доводна вијуга, уска гастројејунална анастомоза, ослабљена перисталтика црева, итд. Дуоденум је почетни, кратак, али веома важан, комплексан и високо специјализован део танког црева. Поседује бројне моторне, сензорне и секреторне функције. Транзит химуса кроз дуоденум је веома сложен процес регулисан бројним неуролошким и хуморалним повратним спрегама и зависи од перисталтике самог црева, брзине желудачног пражњења, тонууса пилоричног сфинктера, итд. Веома важна улога дуоденума нарочито долази до изражаја у ситуацијама које настају након оперативних захвата на гастродуоденуму. Постоје бројни научни радови који су за циљ имали проучавање интактног гастроинтестиналног тракта, међутим, врло је мало радова који су се бавили проучавањем промена које настају након пресецања мишића, нерава и осталих анатомских структура гастродуоденума што је неизбежно приликом оперативних интервенција. Тада долази до прекидања веза између финих, високо софистицираних, неуро- хуморалних кибернетичких система са негативном повратном спрегом. То ново стање свакако резултује променама у физиолошким процесима у односу на стање пре операције. Постоји више начина реконструкције дигестивног тракта након ресекционих

операција желуца. Дехисценција сутуре након хируршке интервенције на гастродуоденуму је била предмет многих истраживања у светској литератури, али многи патолошко-физиолошки механизми овог хируршког проблема су остали недовољно расветљени.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у прецизној квантификацији утицаја фактора који доприносе повећању нивоа интралуминалног дуоденалног притиска који може довести до дуоденалне дисрупције, а што би се могло предвидети компјутерском симулацијом. На тај начин би се вероватноћа настанка ове потенцијално смртоносне постоперативне компликације свела на најмању могућу меру.

У пријављеној докторској тези јасно су постављени циљеви студије.

1. Креирати компјутерски модел базиран на МСЦТ снимцима пацијента у циљу симулације механичког одговора дванаестопалачног црева под дејством притиска, омогућавајући увид у деформационо-напонско стање ткива, посебно у регији ресекционо-шавне линије.
2. Извршити симулацију механичког одговора зида црева коришћењем методе коначних елемената, што представља један квалитативно нов приступ расветљавања узрока добро познатих хируршких проблема.
3. Извршити лабораторијске анализе на материјалима анималног порекла ради утврђивања биомеханичких карактеристика ткива дванаестопалачног црева.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима:

Наша студија би била први покушај да се утицаји појединих фактора који воде настанку ове постоперативне компликације прецизно, математички квантификују. Прве кораке на том плану смо остварили креирањем оригиналне хардверске и софтверске опреме за мерење притиска у дуоденалном патрљку код пацијената подвргнутих Billroth II

желудачној ресекцији, што је пропраћено објавом научних радова у међународним научним часописима и чиме је показано да компјутерска симулација верно репрезентује дешавања *in vivo*. Такође, подаци добијени оваквим видом симулације одговарају литерарним подацима.

2.7. Методе истраживања

Компјутерски модел за симулацију

Интерактивни модел горњих партија гастроинтестиналног тракта пре и након хируршке реконструкције, као и модел изолованог дуоденума ће бити коришћени за симулацију протока кроз исте пре и након операције. Посебна пажња ће бити посвећена дистрибуцији напона у области шавне линије. За симулацију ће бити коришћена метода коначних елемената. Компјутерски модел је интерактиван, тј. променом инпут параметара (параметара флуида, геометрије самог модела) се може добити верна репродукција консекутивних дешавања *in vivo*. За почетак је урађена апроксимативна, дводимензионална симулација расподеле брзина протока флуида, притисака флуида у условима *steady state* протока, као и анализа трансфера масе у реконструисаном гастродуоденалном региону. Следећи корак је израда тродимензионалног интерактивног модела реконструисаног гастродуоденалног региона који ће бити специфичан за сваког пацијента и биће добијен на основу DICOM фајлова са MSCT скенера а уз помоћ за ту намену креираног софтвера којим ће се вршити виртуелна желудачна ресекција на моделу. Математичким моделирањем на компјутерском моделу се може мерити притисак у дуоденалном патрљку али се не може одредити на ком притиску долази до дехисценције, стога се испитивање мора допунити експерименталним мерењем притиска пуцања на анималном моделу.

Лабораторијска истраживања

Изоловани, неперфундовани, *ex vivo* сегмент дуоденума свиње (*Sus domestica*), расе Ландрас (Landrace) ће бити коришћен за моделирање и мерења. Црево свиње је изабрано због анатомске и хистолошке сличности са хуманим ткивом, као и лаке доступности с обзиром да се ради о животињама са комерцијалне фарме. Дуоденални сегмент ће бити пажљиво изолован одмах након жртвовања сваке животиње и потапан у 0.9% NaCl раствор. Узимајући у обзир да модели нису перфундовани, хируршка интервенција и мерења ће бити вршена унутар једног сата од жртвовања животиња. Дуоденални патрљак ће бити сутуриран на 4 начина.

1. Појединачни, једнослојни шав

Кратак опис: Црево је очишћено и постављено у позицију за шивење. Подржни шавови су постављени на мезентеричној и антимезентеричној страни. Потом су пласирани појединачни серомускуларни шавови (Lembert suture).

2. Продужни, двослојни шав

Кратак опис: Продужни серомускуларни шав започиње на мезентеријалној страни црева, стиже до антимезентеријалне и везује се. Затим, линија шава се појачава инвертујућим, продужним, серомускуларним шавом, на тај начин комплетирајући други слој.

3. Двослојни шав, континуиран у првом слоју са појединачним шавовима у другом слоју.

Кратак опис: Континуирани серомускуларни шав креће са мезентеријалне стране, стиже до антимезентеријалне и везује се. Затим се пласирају појединачни, серомускуларни шавови, комплетирајући други слој.

4. Моунихан сугура

Кратак опис: Шивење преко клеме продужним шавом креће са антимезентеријалне стране, хватајући у шав читаву дебљину зида црева, стиже се до мезентеријалне стране

црева, уклања се клема, и шав се враћа продужно до места почетка шивења и везује. Потом се пласира други слој инвертујућих, појединачних, серомускуларних шавова.

За све сугуре ће бити коришћен шавни материјал, Махон 3.0 и сви шавови ће бити пласирани мануелно. За сваки тип шавова ће бити коришћено 64 узорка, тј 64 модела.

Са обзиром на дужину дуоденума свиње (70-90cm) претпоставка је да ће бити довољно материјала од 20-25 животиња. Сва испитивања на анималном моделу ће бити изведена уз дозволу Етичког комитета Факултета медицинских наука у Крагујевцу бр. 01-2759/5.

Као део наше експерименталне опреме користимо MPKSA6115A/MPKSH6115A пиезорезистивни трансдјусер, који представља силиконски сензор притиска. Овај сензор комбинује напредне технике микромашинства, танак филм метализације и биполарну обраду полупроводника да обезбеди прецизан аналогни излазни сигнал који је пропорционалан мереном притиску.

Експериментална мерења на изолованом моделу црева не представљају контролу, већ допуну компјутерској симулацији у смислу да уколико симулација указује на дуоденалну хипертензију онда на основу података добијеним мерењима треба одабрати врсту шавова који је отпорнији на повишен интралуминални притисак у дуоденалном патрљку.

Популација која се истражује

За испитивање ће бити коришћен материјал животињског порекла, желудац и танко црево свиње, расе Ландрас и Јоркшир, старости две до четири године, тежине 50-80kg, мушког и женског пола, које су чуване и храњене на класичан начин на комерцијалној фарми.

Узорковање

Из локалне кланице „Будућност“ ће бити узиман материјал након жртвовања животиња на класичан начин како се то ради у кланицама, а потом ће одмах бити изолован сегмент дуоденума. Све животиње ће бити претходно прегледане од стране овлашћеног ветеринара, тако да неће бити болесних животиња у испитиваној групи. Једини критеријуми ће бити узраст и телесна тежина животиња да би се узимала црева приближно истог дијаметра. Моделирање на материјалу животињског порекла као и компјутерска симулација ће бити обављани у Центру „Биоирц“ (Истраживачко-развојни центар за биоинжењеринг, Крагујевац).

Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле су дужина аферентне вијуге (мерање дужине) и нагиб гастројејуналне анастомозе (мерање угла), зависна варијабла је вредност интралуминалног притиска у дуоденуму која евентуално може довести до дехисценције шавова (мерање притиска у mmHg), док су збуњујуће варијабле врста шавног материјала, техничке грешке при пласирању шавова, особине ткива дуоденума, итд. (њихов утицај ће бити занемарен коришћењем једне врсте шавног материјала, пласирањем шавова под истом тензијом, мерењем дебљине зида црева у mm, итд).

Снага студије и величина узорка

За израчунавање величине узорка користили смо програм G Power 3. Са обзиром да се за статистичку анализу користи поређење средњих вредности између више група користимо анализу варијансе. За ниво статистичке значајности $\alpha=0.05$, снагу студије $P=0.8$ процењена величина узорка је 64 по врсти шавова, тј. укупно 256. Такође, компјутерски ће бити генерисана 64 модела за симулацију.

Статистичка обрада података

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког програма SPSS верзија 13. Пре статистичке обраде података, прво ће се испитати правилност расподеле добијених вредности (величина узорка одређује који ћемо тест користити за ту проверу). Уколико вредности буду имале правилну расподелу користиће се параметарски Student's t тест, док ће се неправилна расподела поредити коришћењем непараметарског Mann-Whitney теста. Резултати експеримента ће се изражавати као вредност \pm стандардна грешка (SE). Статистички значајна разлика у добијеним вредностима између група износи $p < 0,05$, док је статистички веома значајна разлика када је $p < 0,01$.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације:

Примена интердисциплинарног приступа у наведеној студији ће омогућити прецизну, математичку квантификацију појава за које се искуствено, *ex iuvantibus* зна. Циљ је прецизно детерминисати факторе који доприносе повећању нивоа интралуминалног дуоденалног притиска који може довести до дуоденалне дисрупције, а што би се могло избећи применом преоперативне компјутерске симулације, чиме студија добија велики клинички значај у предикцији једне од најопаснијих постоперативних компликација. Такође, поређењем различитих модела за симулацију реконструисаног дигестивног тракта би се створио бољи увид у последице утицаја минималних варијација приликом извођења исте хируршке интервенције, што би водило бољем разумевању патофизиолошког супстрата, у чему се огледа едукативни значај студије са свим импликацијама на хируршку технику. Компјутерска симулација хирургу може дати корисне смернице за безбедније извођење интервенције у смислу расподеле притисака, тако што ће дати предлог оптималне дужине доводне вијуге, промера анастомозе и нагиба гастројејуналне анастомозе, чиме би се превенирало повећање притиска у дуоденуму и следствено попуштање шави. Читава студија би указала предност Roux en "Y" реконструкције у односу на реконструкцију омега вијугом јејунума у смислу повећаног дуоденалног притиска и следствене дехисценције шави дуоденалног патрљка. Ипак, уколико се хирург одлучи за Billroth II реконструкцију омега вијугом, резултати добијени оваквим моделирањем могу бити корисни у смислу минимизације ризика од попуштања шави.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Попуштање шава на дуоденалном патрљку након Billroth II желудачне ресекције је одувек сматрано тешком постоперативном компликацијом па ипак до данас не постоји комплетна студија која би прецизно квантификовала утицај сваког од фактора који могу довести до ове компликације.

Рад представља комбинацију математичког моделирања на основу података добијених мерењима и експерименталне студије на материјалу анималног порекла *in vitro*. Оригинална хардверска и софтверска опрема ће бити коришћена за мерење интралуминалног притиска у дуоденалном патрљку након Billroth II ресекције желуца. Лабораторијска испитивања ће бити вршена на материјалима анималног порекла. Интерактиван, тродимензионални компјутерски модел, заснован на DICOM MSCT подацима ће бити коришћен за симулације механичког одговора дванаестопалачног црева под дејством притиска и омогућавање увида у деформационо-напонско стање ткива, коришћењем методе коначних елемената.

Експериментални резултати добијени лабораторијским мерењима на материјалу животињског порекла као и резултати компјутерске симулације би требало да покажу да је повећан притисак у аферентној вијузи доминантан али не и једини фактор који води попуштању шава. Геометрија реконструисаног гастроинтестиналног тракта након желудачне ресекције је пресудна за расподелу притиска. Анализа дистрибуције притисака као и трансфера флуида би показала да је притисак највећи управо у регији шавне линије дуоденума. Циљ је прецизно квантификовати ниво интралуминалног притиска у дуоденуму у стањима након ресекције желуца, који као доминантни етиолошки чинилац води попуштању шава дуоденалног патрљка.

Систем представља пацијент специфичну преоперативну компјутерску симулацију која хирургу може дати корисне смернице за безбедније извођење интервенције.

2.10. Предлог ментора:

За ментора се предлаже проф. др Небојша Здравковић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Медицинска статистика и информатика.

2.11. Научна област дисертације

Медицина, Ужа научна област: хирургија

2.12. Научна област чланова комисије

Научна област чланова комисије одговара теми докторске дисертације.

1. Проф. др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Машинско инжењерство, Примењена механика и Примењена информатика и рачунарско инжењерство, председник
2. Проф. др Драган Чановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. Проф. др Дарко Мирковић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Др Александра Цветковића, спец. опште хирургије, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да развије нов приступ испитивању веома опасне постоперативне компликације.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Александра Цветковића, специјалисте опште хирургије, под називом: „Улога преоперативне компјутерске симулације у предикцији попуштања шави након ресекције желуца" и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. проф. др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Машинско инжењерство, Примењена механика и Примењена информатика и рачунарско инжењерство, председник

2. проф. др Драган Чановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан

3. проф. др Дарко Мирковић, редовни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Хирургија, члан

У Крагујевцу
