

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЛЈЕНО	05.12.12
05.14647/1-1	

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке у Крагујевцу, број IV-03-929/11 од 04.10.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Нарцисе Петровић Субић, под називом:

**„Анализа математичког модела за процену узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције”**

Чланови Комисије су следећи:

- 1. проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
- 2. проф. др Марија Станић**, ванредни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Математичка анализа са применама, члан;
- 3. проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;
- 4. доц. др Валентина Николић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан;
- 5. доц. др Љиљана Новковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложу документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи извештај

**2. Извештај о научној заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат др **Нарциса Петровић-Субић** испуњава све формалне услове предвиђене законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације

**2.1 Кратка биографија кандидата**

Др **Нарциса Петровић Субић**, специјалиста клиничке фармакологије, рођена је 28.09.1965. године. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 10.01.1991. са средњом оценом 9,21. Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије положила је 25.12.1991. Магистрирала је на Медицинском факултету у Новом Саду 04.04.2006. са темом “Промене морфолошких карактеристика јетре под утицајем појединих ксенобиотика”. Положила је специјалистички испит из клиничке фармакологије на Медицинском

факултету у Новом Саду 14.01. 2008. Од 01.02.1991. године ради у Хемофарму А.Д. Тренутно ради на пословима Project Manager за тржишта Русије, ЦИС, САД и МЕНА.

## 2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

**Наслов:** „Анализа математичког модела за процену узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрине функције”.

**Предмет:** Израда и анализа математичког модела за процену узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције.

**Хипотезе:** Модел за процену узрока абнормалних вредности тестова јетрене функције који буде израђен у овој студији ће на валидационој групи пацијената показати сензитивност већу од 80% и специфичност већу од 70%.

## 2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је доставио потврду о прихватању рада у часопису категорије M52 у коме је први аутор, чиме је др Нарциса Петровић Субић испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

**Petrovic Subic N, Kojic M. Drug induced liver diseases. Facta Universitatis: Series Medicine and Biology; 2017; 19(1). doi: 10.22190/FUMB170330008P. M52**

## 2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Биохемијски тестови могу да се користе за откривање акутног оштећења јетре, као и хроничних болести јетре и пре развоја симптома болести. Појединачни лабораторијски тестови најчешће нису корисни за процену озбиљности акутне или хроничне болести јетре. Коришћење математичких формула које зависе од резултата тестова може бити ефикасан метод за процену степена фиброзе, стеатозе, или запаљења и користити у прогнози развоја болести јетре.

До сада објављени радови баве се проблематиком оштећења јетре, са становишта коришћења добијених вредности серумских параметара јетрене функције у циљу прогнозе болести. Највећи значај има MELD (“The Model for End-stage Liver Diseases”) калкулатор, који као полазне вредности користи лабораторијске параметре (албумин, билирубин, INR), да би пројектовао стање хроничне болести јетре у задатом тренутку, као и потребу за трансплантацијом. PELD (“The Pediatric Model for End-stage Liver Diseases”) скор је модификована формула за узраст до 12 година. Оригинална верзија је направљена на Мејо клиници, али има више адаптација.

Има више математичких модела који се баве проценом стања и прогресије оштећења јетре код хепатитис С вирусне инфекције. У функцији су подаци о здравим и оштећеним ћелијама јетре, вирусном оптерећењу и Т ћелијама. Модел има за циљ да избегне инвазивне дијагностичке процедуре у процени успешности терапије и даљег тока болести.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

### ***Значај студије***

У досадашњој литератури већином се наводе узроци и приказују изоловане вероватноће узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрене функције. Модел ће интегрисати истовремено дејство свих (могућих) узрока и дати најбољу процену у зависности од карактеристика појединачног пацијента. Модел ће се тестирати на стварним пацијентима и уколико се докаже његова довољна сензитивност и специфичност нашао би употребу у свакодневној пракси као допунско средство за диференцијалну дијагностику.

### ***Циљ студије***

Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичких модела.

## **2.6 Веза са досадашњим истраживањима**

Постоје математички модели који конвенционалне лабораторијске параметре користе за процену развоја фиброзе јетре, пре свега код хепатитиса В. Постоје модели који промене серумских параметара јетре користе код процене других болести и стања. ALT и AST вредности (уз СК) могу бити повезане са болестима мишића. Направљен је модел где се наведени параметри користе у функцијама чија интерпретација има дијагностички, диференцијално дијагностички и прогностички значај код оболелих од неких облика мишићне дистрофије (*“Duchene and Becker Muscular Dystrophy”*).

Вредности лабораторијских тестова јетре добијени током студије *“Candesartan in Heart Function”* су употребљени у милтиваријабилном моделу за предвиђање дугорочног исхода болести. Показало се да највећу вредност у том смислу има повишен тотални билирубин, који је независно од осталих параметара удружен са морбидитетом и морталитетом.

Насупрот оваквим радовима, математичких модела који се баве проценом узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрене функције, нема.

## **2.7 Методе истраживања**

### **2.7.1 Врста студије**

Испитивање узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичких модела.

### ***Материјал и методе***

Модел ће бити пробабилистичког карактера, где ће улазни параметри бити уношени у виду дистрибуције највероватнијих вредности са унапред одређеним карактеристикама. Излази из модела ће бити добијени на основу статистичке анализе великог броја (више од 1000) појединачних резултата модела добијених случајним узорковањем вредности улазних варијабила. Након постављања математичког модела, модел ће бити проверен под реалним условима.

Дакле, када се након прикупљања података из литературе и након виртуелног тестирања модела уз помоћ насумичног генерисања бројева постави модел, његова

предиктивна способност одговарајућим статистичким алатом ће се тестирати на довољном броју реалних пацијената и у реалним условима.

### 2.7.2 Популација која се истражује

Модел ће се односити на пацијенте старости од 18 до 65 година година, оба пола.

Укључујући критеријуми за реалне пацијенте биће следећи:

1. пацијенти са абнормалним вредностима тестова функције јетре код којих је постављена дефинитивна дијагноза узрока абнормалних вредности на отпусној листи и/или на извештају одговарајућег специјалисте (група са утврђеним узроком);
2. пацијенти са абнормалним вредностима тестова функције јетре код којих није постављена дефинитивна дијагноза узрока абнормалних вредности на отпусној листи и/или на извештају одговарајућег специјалисте (група без утврђеног узрока).

Искључујући критеријуми за реалне пацијенте биће следећи:

1. пацијенти са некомплетном медицинском документацијом код којих се не могу проценити вредности улазних варијабли у модел;
2. пацијенти са нормалним вредностима тестова јетрене функције;
3. пацијенти млађи од 18 година;
4. труднице и жене у лактацији.

### 2.7.3. Узорковање

У оквиру модела врши ће се узорковање вредности улазних варијабли по принципу генерисања случајних бројева. С обзиром на то да ће модел бити рађен у EXCEL-у генерисање случајних бројева ће се обављати помоћу функције ROUNDBETWEEN. Пацијенти ће бити укључени у валидациону групу по принципу „згодног“ узорка, с обзиром на то да због ограничених ресурса истраживача није могуће изабрати прост или кластер случајан узорак. У студију ће бити укључени сви пацијенти који су имали абнормалне вредности тестова јетрене функције, а лечени су у периоду од 2014. до 2017. године у секундарној или терцијерној здравственој установи која ће бити место истраживања.

### 2.7.4. Варијабле које се мере

Улазне варијабле: серумске вредности аланин-аминотрансферазе ALT (IU/L) и аспартат-аминотрансферазе AST (IU/L), серумски билирубин (mmol/L), алкална фосфатаза (IU/L), гама-глутамил-трансфераза (IU/L), серумске вредности албумина (g/L), протромбинско време по *Quick-u* (sec), дуготрајно узимање алкохола, интравенски унос лекова или дрога, трансфузија крви и деривата крви, гојазност, дијабетес, хиперлипидемија, употреба лекова и препарата на бази биљака, снижен ниво TSH, интензиван физички напор.

Ислазне варијабле ће бити највероватнији узроци, односно дијагнозе, поређани по вероватноћи узрочности: акутни хепатитис, хронични хепатитиси, стеатохепатитиси, неалкохолни стеатохепатитиси (NASH), урођене и стечене болести депоновања, алкохолна болест јетре, аутоимуне болети јетре, метаболичке болести, токсични и медикаментозни хепатитиси, миопатије, срчане болести, хипертиреозидизам.

## 2.7.5 Снага студије и величина узорка

Пошто се провера овог модела спроводи као одређивање његове сензитивности и специфичности, величина групе се израчунава на основу жељене снаге студије, вероватноће грешке првог типа, претпостављене сензитивности или специфичности и граница поверења за претпостављени вредност (нивоа и ширине). У овом случају жељена снага студије је 80%, вероватноћа грешке првог типа (алфа) је 0.05, претпостављена вредност сензитивности је 80%, ниво граница поверења 1.96 SE, а ширина интервала поверења  $\pm 10\%$ . На основу ових параметара, уз коришћење Hulley таблица (12) добија се да је потребна величина узорка пацијената са абнормалним вредностима тестова јетрене функције и познатим узроком 61 пацијент. У групи пацијената са са абнормалним вредностима тестова јетрене функције и непознатим узроком, код којих је очекивана вредност сензитивности 70%, уз исте остале параметре биће потребан 81 пацијент.

## 2.7.6 Статистичка обрада података

Вредности излазних варијабли ће се обрађивати статистички, уз употребу дескриптивне статистике (средња вредност, стандардна девијација, медијана и опсег).

Прорачун ће се вршити према следећим формулама:

- сензитивност =  $a/(a+c) = 731/809 = 90\%$ ;
- специфичност =  $d/(b+d) = 1500/1770 = 85\%$ ;
- однос могућности (*likelihood ratio*) за позитиван исход теста =  $OM^+ = \text{сензитивност}/(1-\text{специфичност}) = 90\%/15\% = 6$ ;
- однос могућности (*likelihood ratio*) за негативан исход теста =  $OM^- = (1-\text{сензитивност})/\text{специфичност} = 10\%/85\% = 0.12$ ;
- позитивна вредност предвиђања =  $a/(a+b) = 731/1001 = 73\%$ ;
- негативна вредност предвиђања =  $d/(c+d) = 1500/1578 = 95\%$ ;
- преваленца =  $(a+c)/(a+b+c+d) = 809/2579 = 32\%$ ;
- однос пре теста (*pre-test odds*) =  $\text{преваленца}/(1-\text{преваленца}) = 31\%/69\% = 0.45$ ;
- однос после теста (*post-test odds*) =  $\text{однос пре теста} \times \text{однос могућности}$ ;
- вероватноћа после теста =  $\text{однос после теста}/(\text{однос после теста}+1)$ .

## 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да закључивање о узроцима абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења функције јетре помоћу математичког модела има такве дијагностичке перформансе које омогућавају поуздано доношење клиничке одлуке.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

Биохемијски тестови могу да се користе за откривање акутног оштећења јетре, као и хроничних болести јетре и пре развоја симптома болести. До сада објављени радови баве се проблематиком оштећења јетре, са становишта коришћења добијених вредности серумских параметара јетрених функција у циљу прогнозе болести. Насупрот оваквим радовима, математичких модела који се баве проценом узрока абнормалних лабораторијских тестова оштећења јетрене функције, нема.

Математички модел ће бити пробабилистичког карактера, где ће улазни параметри бити уношени у виду дистрибуције највероватнијих вредности са унапред одређеним карактеристикама. Излази из модела ће бити добијени на основу

статистичке анализе великог броја (више од 1000) појединачних резултата модела добијених случајним узорковањем вредности улазних варијабли. Модел функционише по принципу подударности степена позитивности параметара клиничког стања болесника који имају лезију јетре са степеном у коме су такве промене параметара описане у научној медицинској литератури. Параметри клиничког стања се вреднују бинарно (1-има значајне промене и 0-нема значајне промене), као и вредности параметара у оквиру одређеног описаног клиничког ентитета (1-описана је значајна промена, 0-није описана значајна промена. У зависности од тога колики проценат студија од укупног броја публикованих студија које описују одређену промену параметра је утврдио да се параметар мења и обрнуто одн. да ли прелази одређени процентуални праг (позитивног или негативног налаза), том параметру се додељује вредност 1 (преко прага позитивних вредности), 0 (преко прага негативних вредности) или се уопште не додељује. Најзад, комбинација вредности појединачних параметара болесника се пореди са оствареном комбинацијом вредности параметара описаних у литератури за одређену дијагнозу, па модел даје резултат да клиничка слика одговара одређеној дијагнози одн. указује на дијагнозу која се највише слаже са клиничком сликом болесника. Модел је написан у рачунарском програму *Excel*, уз употребу Булових оператора, функција "if - then" и других општих функција тог програма. Након постављања математичког модела, модел ће бити проверен под реалним условима. Дакле, након прикупљања података из литературе и након виртуелног тестирања модела, његова предиктивна способност ће се тестирати на довољном броју реалних пацијената и у реалним условима.

### 3. Предлог ментора

Комисија за метора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Слободана Јанковића**, редовног професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија.

#### 3.1 Компетентност ментора

Проф. др Слободан Јанковић је на листи ментора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, до сада је објавио 132 рада у целини у часописима индексираним на СЦИ листи и учесник је или руководиоца 15 научно-истраживачких пројеката. Проф. др Слободан Јанковић поседује све компетенције за менторство предложене докторске дисертације. Списак одабраних, најновијих публикованих радова проф. др Слободана Јанковића је следећи:

1. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2017;43:1-6.
2. Jankovic SM, Dajic M, Jacovic S, Markovic S, Papic T, Petrusic T, Radojkovic M, Rankovic A, Tanaskovic M, Vasic M, Vukicevic D, Zaric RZ, Kostic M. Measuring Patients' Knowledge About Adverse Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *J Patient Saf*. 2016. doi: 10.1097/PTS.0000000000000244.
3. Spasić M, Janković S, Stefanović S, Kostić I, Radovanović D, Đordjević N, Radosavljević I, Divjak A, Milojević A, Jelić I, Čanović D. Clinical And Laboratory Parameters Associated With Death In Acute Pancreatitis. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(9): 821–830.
4. Riznić N, Milovanović DR, Đukić Dejanović S, Janković SM, Ravanić D, Ignjatović Ristić D, Petrović D, Jovanović M, Mladenović V, Ruzić Zečević D, Janjić V. Effects of

antidepressants on serum concentrations of bone metabolism markers and major electrolytes in patients from routine psychiatric practice. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 615–624.

5. Pavlovic R, Stefanovic S, Lazic Z, Jankovic S. Factors associated with rate of COPD exacerbations that require hospitalization. *Turk J Med Sci* 2017; 47(1):134-141.
6. Jankovic S, Andjelkovic M, Zivkovic Z, Zaric R, Vasic M, Csépany E, Gyüre T, Ertsey C. The psychometric properties of the Comprehensive Headache-related Quality of life Questionnaire (CHQQ) translated to Serbian. *SpringerPlus* 2016; 5: 1416.
7. Djordjević Z, Folić M, Janković S. Community-acquired urinary tract infections: Causative agents and their resistance to antimicrobial drugs. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(12): 1109–1115.
8. Janković SM, Milovanović D, Zečević DR, Folić M, Rosić N, Vulović D. Consulting clinical pharmacologist about treatment of inpatients in a tertiary hospital in Serbia. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(12): 1541-1543.
9. Milovanovic DD, Milovanovic JR, Radovanovic M, Radosavljevic I, Obradovic S, Jankovic S, Milovanovic D, Djordjevic N. The influence of CYP2C8\*3 on carbamazepine serum concentration in epileptic pediatric patients. *Balkan J Med Genet* 2016; 19(1): 21-28.
10. Andjelkovic M, Jankovic S, Mitrovic M, Mladenovic V, Nikolic I, Zelen I, Zaric M, Canovic P, Folic M. Effects of cardiovascular drugs on TSH serum levels in patients on replacement therapy after thyroidectomy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016;54(8):628-33.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Клиничка и експериментална фармакологија.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. **проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. **проф. др Марија Станић**, ванредни професор Природно – математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Математичка анализа са применама, члан
3. **проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан
4. **доц. др Валентина Николић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан
5. **доц. др Љиљана Новковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

## Закључак и предлог комисије

На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова **Нарцисе Петровић Субић** комисија закључује да кандидат испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Предложено истраживање је оригинално научно дело, где се израђује математички модел за процену узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза **Нарцисе Петровић Субић** бити од научног и практичног значаја.

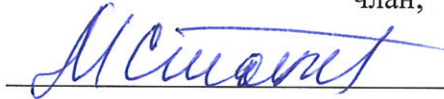
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Нарцисе Петровић Субић** под измењеним називом који треба да гласи „**Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичког модела**“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

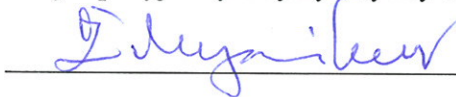
**Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;



**Проф. др Марија Станић**, ванредни професор Природно – математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Математичка анализа са применама, члан;



**Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;



**Доц. др Валентина Николић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан;



**Доц. др Љиљана Новковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан;



У Крагујевцу, 31.10.2017.