Стручни критички осврт

Александар Цветковић, *Улога преоперативне компјутерске симулације у предикцији попуштања шава након ресекције желуца*. Докторска дисертација. Крагујевац: Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 2016, 104 стр. (ментор проф. др Небојша Здравковић; комисија: Д. Чановић, Н. Филиповић, Д. Радовановић, С. Нинковић, В. Живаљевић). Отворени приступ: НаРДуС.

I Предмет, грађа и мерило

Дисертација узима за предмет један стар и тежак хируршки проблем и приступа му алатом који у домаћој гастроинтестиналној хирургији није био уобичајен. Попуштање (дехисценција) шава дуоденалног патрљка после дисталне ресекције желуца по методи Billroth II — компликација коју рад с правом означава као ретку али веома тешку, с високом смртношћу — испитује се не клиничком серијом него спрегом две претклиничке целине: рачунарском симулацијом струјања у гастродуоденалном региону пре и после ресекције, методом коначних елемената, и огледом на изолованом свињском дуоденуму, на коме се мери притисак при коме шав попушта. Сам рад своје место одређује трезвено: „Рад представља комбинацију експерименталне студије на материјалу анималног порекла in vitro и математичког моделирања на основу података добијених мерењима“ (стр. 52). Тежиште је, дакле, методолошко и механичко, а не клиничко-исходовно — што ће се показати важним при мерењу свакога од приговора који следе.

Полазна замисао изречена је јасно и без надувавања: „Ми смо покушали да прецизно, нумерички покажемо да је притисак у аферентној вијузи након Billroth II желудачне ресекције релативно висок и да он може бити један од доминантних фактора који воде дехисценцији дуоденалне сутуре“ (стр. 30), уз изричито признање да је „Наша студија би била први покушај да се утицаји појединих фактора који воде настанку ове постоперативне компликације прецизно, математички квантификују“ (стр. 35).

Пре свега осталог ваља изрећи мерило, изричито и без изузетка. Рукопис је пред комисијом био средином јуна 2016. године: Веће за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу образовало је комисију за оцену и одбрану 15.06.2016 (одлука бр. IV-03-531/15), а реферат носи датум 27.06.2016. Пошто из грађе није видљиво да ли се депоновани текст (PDF у репозиторијуму направљен 01.09.2016) разликује од рукописа предатог комисији, као најкаснији дан на који је рукопис могао бити предат узима се дан образовања комисије. Рад се стога овде мери искључиво према

литератури, стандардима, прописима и знању који су постојали и били доступни пре средине јуна 2016. Ништа што је настало касније није мерило: ни доцнија издања инжењерских B&B-стандарда, ни смернице за извештавање донете после тог тренутка, ни новије класификације. То правило важи и за списак литературе овог осврта — свака његова јединица објављена је пре тог рока, изузев саме дисертације и реферата комисије (и, уз назнаку, извора за чињенице које се временом не мењају).

Још једно ограничење ваља поставити на почетку, јер одређује како се читају сви приговори. Готово сви међународни документи на које се овај осврт позива писани су за инжењерску праксу верификације модела, за пријаве медицинских средстава регулатору или за чланке у рецензираним часописима и клиничка истраживања на болесницима. Ниједан од њих није пропис који формално обавезује српску докторску дисертацију из 2016. Њихова снага овде је сведочанствена: показују шта струка сматра веродостојним нумеричким моделом, поштеним огледом и коректним извештавањем. Формално обавезујући су само акти Републике Србије (заштита података, права пацијената, добробит животиња). То разликовање чува се доследно; голо позивање на стандард струке овде се не користи — уз сваку нормативну тврдњу именује се који документ и даје пуна јединица у списку литературе, а где потврђеног извора нема, приговор се води као логички аргумент из саме грађе.

Наводи из дисертације преузети су дословно, у наводницима, с бројем штампане стране у загради (штампана страна = страна PDF-а − 1). Наводи из реферата и из спољних извора такође су дословни, с тачним извором.

II Шта рад доноси

Осврт је дужан да почне оним што рад јесте, јер је то и највећи део онога што он вреди.

Прво и најважније, рад доноси доследан, поновљив и с тезом непосредно повезан налаз рачунске анализе: „Резултати симулације указују да код свих модела долази до појаве максималног притиска у зони шава дуоденалног патрљка“ (стр. 69). Тај налаз — да се највећи притисак увек јавља баш на месту које је и клинички locus minoris resistentiae — иде кроз све приказане геометрије и непосредно поткрепљује претпостављени механизам попуштања. Уз њега стоји и градација: најнижи притисак у зони шава јавља се код најповољније геометрије (случај Ц), највиши код најнеповољније (случај А), а „Разлика у максималним притисцима између ова два екстремна модела је била око 30%“ (стр. 69).

Друго, оглед на изолованом свињском дуоденуму даје једини бројчано чврст, независно проверљив резултат рада: рангирање издржљивости четири технике затварања патрљка. Описна статистика је потпуна (средња вредност, стандардно одступање, најмања и највећа вредност за сва четири шава), а главни тест исказан је

с довољно података да се може реконструисати — „F(3, 252) = 557,045, p = 0,000“ (стр. 86), уз Tukey-ева накнадна поређења која издвајају Moynihan-ов и продужни двослојни шав од осталих. Из збирних вредности Табеле 3 једнофакторска анализа варијансе се репродукује готово тачно (F≈557,1), што сведочи да су приказани подаци интерно доследни. Клинички налаз је притом практично велик, а не само статистички значајан: Moynihan-ов шав издржава око шездесет до седамдесет mmHg више од остала три, што даје директну препоруку за избор шава кад се предвиђа дуоденална хипертензија.

Треће, рад успоставља употребљив квантитативни оквир за две величине које се дотад нису доводиле у везу нумерички: постоперативни притисак у зони патрљка (из симулације) и притисак при коме шав попушта (из огледа). Однос тих величина рад чита трезвено — постоперативни притисак је „4-5 пута нижи од оног који је могао довести до дехисценције дуоденалног шава“ (стр. 89) — и одатле изводи неувеличан закључак да три изучавана геометријска фактора „принципијелно не могу сами по себи имати кључни утицај на попуштање шава уколико нема грубих техничких грешака у хируршком раду, мада свакако доприносе дехисценцији шава у сарадњи са другим факторима ризика“ (стр. 89). То је закључак који не претерује с домашајем сопствених резултата.

Четврто, методолошко позиционирање двеју целина изведено је поштено и јасно: „Експериментална мерења на изолованом моделу црева не представљају контролу, већ допуну компјутерској симулацији“ (стр. 68). Симулација указује на зоне ризика (притисак као оптерећење), оглед даје праг отпорности (капацитет шава), а спој је избор сутуре — рад ту разлику држи доследно и не издаје оглед за валидацију симулације.

Пето, рачунски део садржи неколико поступака које медицинске тезе ретко изричито наводе. Кôд солвера је проверен аналитички: „Наш солвер је упореживан са аналитичким решењем за смичући напон и брзине према Poiseuille протоку“ (стр. 64) — уредна верификација кôда пре примене на сложену геометрију. Кључно поједностављење наведено је отворено: „У свим компјутерским симулацијама није симулисана перисталтика зида, већ је симулирано понашање флуида и механички одзив зида црева“ (стр. 57). Основне једначине (Navier-Stokes, континуитет, конвекција-дифузија и систем коначних елемената) исписане су на PDF-у димензионо усаглашено и с дефинисаним симболима, а гранични услови (дневне запремине секреција) тачно су преузети из наведеног физиолошког приручника.

Шесто, читав нацрт огледа сведочи о свесној контроли збуњујућих чинилаца: „За све сутуре је коришћен шавни материјал, Maxon 3.0 и сви шавови су пласирани мануелно“ (стр. 67), уз приближно једнак пречник црева обезбеђен избором животиња и мерење унутар једног сата од жртвовања. Избор материјала образложен

је и биолошки и етички: „Црево свиње је изабрано због анатомске и хистолошке сличности са хуманим ткивом“ (стр. 66), уз напомену да „Животиње нису жртвоване у циљу студије, већ због даље употребе у комерцијалне сврхе“ (стр. 66).

Најзад, потребно је поштено рећи и оно што надилази појединачне вредности: где год су се тврдње рада могле сравнити с изворним подацима — с физиолошким приручником за граничне услове, с меродавним прегледима за хируршке технике и класификације, с изворним студијама за епидемиолошке бројке — у највећем делу су се показале тачним. Приказ хируршких техника реконструкције, обим Д2 лимфаденектомије по групама нодуса, вредности мембранских потенцијала и учесталости шиљатих потенцијала, удели молекуларних подтипова карцинома по TCGA, бројеви болесника и медијане преживљавања из наведених онколошких студија — све то верно је пренето. Та поузданост фактографске основе није споредна: она је оно што уопште омогућава да се о раду расправља овако детаљно.

III Хипотезе, циљеви и нацрт истраживања

Две хипотезе постављене су изричито (стр. 51). Прва: „Повећан интралуминални притисак је доминантан узрочник дехисценције дуоденалног патрљка“. Друга: „Повећан дуоденални притисак је последица исувише дуге доводне вијуге и неодговарајућег нагиба и промера гастројејуналне анастомозе који отежавају пражњење доводне вијуге“. Уз њих стоје четири циља, редом: лабораторијско утврђивање биомеханичких карактеристика ткива дванаестопалачног црева, израда компјутерског модела механичког одговора зида, симулација методом коначних елемената и пацијент-специфична преоперативна симулација која би хирургу давала смернице.

Нацрт је, за постављено питање, промишљен. Параметарска анализа усмерена је на граничне случајеве: „Фокусирали смо се на моделе са екстремном геометријом у том смислу. У ову сврху смо креирали 64 модела“ (стр. 62). Варијабле су операционализоване — независне (дужина доводне вијуге, промер и нагиб анастомозе), зависна (интралуминални притисак у mmHg) и збуњујуће, које се изричито настоје држати под контролом. Избор методологије образложен је и оперативно и етички: рад изричито наводи да је рандомизирани проспективни експеримент на попуштању дуоденалног шава етички неизводљив, па је рачунарско-експериментални приступ разуман. То је, уз то, поштено постављен циљ — разграничење емпиријски утемељених ставова од догме о томе која је реконструкција најбоља.

Две ствари, међутим, у овом слоју не стоје докраја, и обе се тичу односа између постављеног и изведеног.

Прва је ширина насловне и циљне тврдње о предикцији и пацијент-специфичности у односу на садржај модела. Модел струјања не обухвата шав, зарастање ни стање ткива, а „предикција“ у наслову и четвртом циљу описује прогностички потенцијал методологије, а не показано предвиђање исхода. Ниједан болеснички случај није праћен до клиничког исхода попуштања; снимци конкретних болесника служе за грађење геометрије, а 64 модела су параметарске варијанте екстремне геометрије. По ступњевима развоја хируршке иновације које описује IDEAL-препорука (McCulloch и сар., *Lancet*, 2009), претклиничка симулација и оглед ex vivo су најранији, пред-клинички ступањ — што иде и у корист рада (легитиман је то ступањ) и у прилог примедби (реч „предикција“ сугерише каснији ступањ него што грађа даје). Одредба о пацијент-специфичности основана је само на нивоу геометрије: модел јесте изведен из MSCT/DICOM снимака стварног болесника, што одговара првом услову који за такав модел поставља методолошка литература (Taylor, Figueroa, *Annu Rev Biomed Eng*, 2009), али недостају мерени гранични услови тог болесника и провера на њему. Тврдњу о предикцији и персонализацији треба, дакле, читати као идентификацију зона ризика и као доказ концепта, а не као валидирано клиничко предвиђање дехисценције — валидација прогностичког модела, уосталом, значи проверу на независним подацима, а не поновно намештање на истима (Altman, Royston, *Statistics in Medicine*, 2000), а транспарентно извештавање таквог модела уређује TRIPOD (Collins и сар., *Annals of Internal Medicine*, 2015). У прилог раду ваља одмах рећи да он то на кључним местима сам тако и уоквирује: „Циљ описане методологије није да замени хирурга у процесу доношења одлуке, већ да му/јој помогне у безбеднијем планирању и извођењу хируршке интервенције“ (стр. 91).

Друга је да рад нигде изричито не изриче да ли су хипотезе потврђене или одбачене — оставља их да се разреше посредно. Категорична прва хипотеза — да је притисак доминантан узрочник — јача је од уздржанијег налаза дискусије да је постоперативни притисак вишеструко нижи од притиска пуцања и да сами геометријски фактори без грубих техничких грешака нису кључни. Напетост је, међутим, у знатној мери привидна: хипотеза 1 говори о притиску, а спорна реченица о геометријским факторима, које рад изричито разликује од притиска и чије дејство признаје тек у садејству с другим факторима ризика. Друга хипотеза (геометрија → притисак) добро је поткрепљена смером налаза (случајеви А→Ц, разлика „око 30%“), али само на три издвојена случаја и једном броју; о томе — у одељку VI. Изричит суд о судбини обеју хипотеза, усклађен с налазом, био би умесан и мали захват, а олакшао би читаоцу да закључке упореди с полазиштем.

IV Рачунарски модел: геометрија, мрежа, својства флуида, гранични услови и провера солвера

Рачунски део носи изразито инжењерску материју у медицинској дисертацији, и то је материја коју рад у језгру савладава. Геометрија је изведена из MSCT/DICOM снимака болесника припреманих за ресекцију, тродимензионална реконструкција и филтрирање шума урађени су наменским софтвером, виртуелна Billroth II ресекција изведена је у комерцијалном програму Femap, сегментација мреже у TetGen-у, а „Просечан број чворова по једном FE моделу је био око 650 000“ (стр. 63). Својства флуида и граничне услове рад наводи бројчано и позива на физиолошки приручник; секреционе запремине тачно су преузете, а претпоставке (нестишљивост, разблажена смеша) изречене су отворено. Кôд је верификован аналитичким Poiseuille-овим решењем (стр. 64), а солвер PAKF означен је као проверен у ранијим публикацијама истраживачке групе. Сва ова места су вредности, не мане.

Ипак, три групе примедаба, које се тичу поновљивости и доказне снаге рачунског дела, стоје.

Прва је изостанак провере да решење не зависи од мреже и изостанак анализе осетљивости на улазне параметре. Наведена је константна густина мреже свих модела, али нема студије независности решења од прочишћавања мреже, нити провере колико налаз зависи од претпостављене крутости зида. Својства зида (модул еластичности E=1 MPa) наведена су, уз то, тек у резултатима (стр. 80), а не у методама, а линеарно-еластични модел с E=1 MPa јесте знатно поједностављење према измереним, нелинеарним и вискоеластичним својствима људског гастроинтестиналног зида (Fung, *Biomechanics*, 1993; Egorov и сар., *J Biomech*, 2002). Ово су, треба поновити, захтеви инжењерске праксе, а не пропис за дисертацију: стандард за верификацију и валидацију у рачунској динамици флуида (ASME V&V 20-2009) тражи да се степен тачности квантификује из поређења решења и мерења уз анализу несигурности; уједначено извештавање студија прочишћавања мреже дато је индексом мрежне конвергенције (Roache, *J Fluids Eng*, 1994; Celik и сар., *J Fluids Eng*, 2008); а листу онога што рад методом коначних елемената мора саопштити да би се могао поновити — геометрију, мрежу и проверу конвергенције, модел материјала и извор параметара, граничне услове, солвер и верификацију — даје Erdemir и сар. (*J Biomech*, 2012), уз захтев за одвојеним студијама осетљивости (Anderson, Ellis, Weiss, *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2007). Према тим мерилима, рачунски део задовољава захтев верификације кôда и делимично захтев валидације (поређење реда величине с огледом и с литературом), али не и захтев независности решења од мреже и анализе осетљивости. Тежину примедбе ваља, међутим, поштено сузити: ослонац на сопствени, раније рецензирани и

верификовани солвер разумљив је избор, а константна густина мреже кроз све моделе чува њихову међусобну упоредивост — што је оно што параметарско поређење и тражи.

Друга је реч „валидација“ на месту где поступак то није. У приказу структурног прорачуна стоји: „У циљу калкулације и валидације нумеричке симулације са експерименталним моделима генерисали смо модел црева са задатим максималним притиском од 297 mmHg“, при чему је „Модул еластичности зида црева је био E=1 MPa“ (стр. 80). Ту је измерени притисак пуцања наметнут као оптерећење ради приказа расподеле напона у зиду — дакле илустрација концентрације напона у зони шава, а не независно предвиђање нити бројчана мера слагања. Употреба речи „валидација“ овде је прешироко постављена; поступак је, по слову метролошке дефиниције, верификација, а не валидација — међународни речник метрологије дефинише валидацију као „verification, where the specified requirements are adequate for an intended use“, уз напомену „Not every verification is a validation“ (JCGM 200:2012, т. 2.45). Ваљаност приступа почива на верификацији солвера аналитичким решењем и на слагању реда величине физиолошког притиска с литературом, што јесте верификација и провера реда величине, а не валидација клиничке предикције.

Трећа је издвојена, али стварна грешка у означавању те исте структурне слике. Натпис гласи „(јединице MPa)“ (стр. 80), а скала иде до вредности реда ≈1720; уз крутост E=1 MPa и наметнути притисак од 297 mmHg (≈0,04 MPa) то је физички неспојиво, па су јединице скоро извесно kPa (врх ≈1,72 MPa), не MPa. Слику стога треба читати као квалитативан приказ концентрације напона у зони шава, а не као тачне апсолутне вредности; ознаку јединице треба исправити. Резултати симулације струјања и налази огледа овом омашком нису захваћени.

V Оглед на изолованом свињском цреву: узорак, мерни склоп и етика истраживања

Оглед је, у ономе што одређује његову доказну снагу, солидно постављен: дуоденални патрљак затворен је на четири начина — „Појединачни, једнослојни шав“, продужни двослојни шав, двослојни шав с континуираним првим и појединачним другим слојем и „Moynihan сутура“ (стр. 67) — истим концем и мануелно, за све групе, уз пумпу с континуираним протоком и притисак који расте „константним протоком од 480 ml/min“ (стр. 68) до тачке просецања зида. То су свесни поступци контроле збуњивача, и они су вредност.

Три групе примедаба, међутим, тичу се потпуности описа и поновљивости.

Прва је метролошки опис мерног склопа. Рад не наводи калибрацију сензора, учесталост узорковања, ни зависност измереног прага од брзине пуњења и попустљивости препарата. Ово су захтеви исказивања мерне несигурности: међународни водич за исказивање несигурности у мерењу разликује процену „Type A evaluation“ (из поновљених опажања) и „Type B evaluation“ (другим средствима) стандардне несигурности (JCGM 100:2008, т. 3.3.4), а ниједна од њих овде није исказана. Ублажава примедбу то што су сензори стварни и рангирани знатно изнад измерених вредности, а истоветна пумпа и проток за све групе чувају релативно поређење шавова; најближи писани стандард за оглед притиска пуцања (ASTM F2392-04(2015), за хируршке лепкове) примењив је само по аналогији мерног склопа, па се и наводи с том оградом.

Друга је потпуност описа нацрта огледа. Не наводе се распоред сегмената на четири технике, дужина и положај сегмента дуж дуоденума, идентитет оператера ни заслепљеност мериоца — што ограничава пуну поновљивост и контролу пристрасности. Мерило за ту примедбу потиче из смернице за извештавање огледа на животињама, која тражи опис прорачуна броја, распоређивања у групе — „Give full details of how animals were allocated to experimental groups, including randomisation or matching if done“ — и одређење огледне јединице — „Specify the unit of analysis for each dataset (e.g. single animal, group of animals, single neuron)“ (ARRIVE, Kilkenny и сар., *PLoS Biol*, 2010, т. 11a и 13b). Треба одмах додати да та смерница уређује извештавање, не оспорава метод, и да су описане све четири технике, истоветан материјал и мерење унутар сата од жртвовања, па примедбу ваља схватити као позив на потпунији опис, не као да поступак није дефинисан.

Трећа је редакцијска неуредност описа животиња и подела грађе. Опис расе и старости несагласан је: одељак 3.3 (стр. 65) наводи расе ландрас и јоркшир и старост две до четири године, а одељак 3.7 (стр. 66) само ландрас и старост једну до две године; број животиња дат је једном као 25, ниже на истој страни као 12. Уз то, одељак „3.7 Статистичка обрада података“ садржи и грађу која припада одсецима о популацији и узорковању (опис животиња, етичко одобрење, поступање с узорком, врсте шава, опрема). Несагласности треба уклонити и грађу прераспоредити; оне не мењају биомеханички закључак, јер је критеријум одабира био уједначен пречник црева, а сав садржај у раду постоји — али самостална читљивост метода тиме трпи.

Питање етике истраживања мора се овде поставити раздвојено, јер два његова дела нису исте тежине.

За животињски материјал примедба је блага и претежно иде у корист рада. Ткиво је узето од свиње заклане у кланици ради хране и коришћено ex vivo, што по слову Директиве 2010/63/ЕУ не потпада под појам огледа на животињи: дефиниција поступка из члана 3 те директиве изричито „excludes the killing of animals solely for the use of their organs or tissues“. За такав материјал одобрење етичког тела за оглед

на животињама није формална обавеза — а рад ипак наводи одобрење: „Студија је изведена уз одобрење Етичког комитета Факултета медицинских наука у Крагујевцу, заведеног под бројем 01-2759/5“ (стр. 66). Приговор се своди на то што је одлука наведена бројем без датума и без засебне одлуке о употреби снимака болесника.

За снимке болесника примедба је озбиљнија и стоји у пуном обиму. Слике 15–17 задржавају службене натписе уз MSCT снимак, па реченица „Персонални подаци пацијената нису презентовани, тако да њихова приватност ни у ком случају није била угрожена“ (стр. 57) није тачна како је написана — анонимизација тих приказа изостала је. То погађа изричите обавезе заштите приватности: смернице медицинских уредника траже да се „Identifying information, including names, initials, or hospital numbers, should not be published in written descriptions, photographs, or pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the patient … gives written informed consent for publication“ и да се „Nonessential identifying details should be omitted“ (ICMJE, издање децембар 2015); Хелсиншка декларација тражи да „Every precaution must be taken to protect the privacy of research subjects and the confidentiality of their personal information“ (WMA, Форталеза 2013, пар. 24); истоветну заштиту траже домаћи Закон о правима пацијената (Сл. гласник РС, бр. 45/2013) и Закон о заштити података о личности (Сл. гласник РС, бр. 97/2008), а технички поступак уклањања идентификатора из DICOM снимка постојао је као стандард (DICOM PS3.15, издање 2016a, Annex E). Олакшавајуће је да су снимци део рутинске клиничке припреме и да болесник није именован ни обрађен као случај, али пропуст у анонимизацији слика остаје и мора се отклонити.

VI Статистичка обрада, резултати и њихова унутрашња сагласност

Рачун у овом раду, у ономе што се може проверити из њега самог, држи — и то треба рећи одмах, јер одређује тежину свега што следи. Пре анализе варијансе спроведена је провера нормалности расподеле (Kolmogorov-Smirnov тест уз правоугаони дијаграм) — уредан поступак, бољи него што би се могло очекивати. Главни тест реконструише се из збирних вредности Табеле 3 готово тачно ($F \approx 557{,}1$ наспрам исказаних 557,045), степени слободе одговарају четирима групама по 64 узорка, а све вредности табеле доследно се преносе у текст и графиконе. Слике расподеле притиска у зони шава користе исту скалу за случајеве А, Б и Ц, што визуелно поређење чини ваљаним и потврђује тврдњу о разлици „око 30%“. Тамо где се бројеви проверавају из бројева, они држе.

Оно што недостаје јесте други слој извештавања и једно питање нацрта.

Прво, извештавање је непотпуно. Нумерички исход Kolmogorov-Smirnov теста, провера хомогености варијанси и појединачни параметри Tukey-евог поређења (разлике средњих вредности, интервали поверења, тачне p-вредности) нису приказани, а означене нетипичне и екстремне тачке нису прокоментарисане. Уз F и p није исказана величина ефекта, па малим разликама међу три не-Moynihan шава (реда ≈13 mmHg) не треба приписивати практични значај само на основу статистичке значајности. Мерило је овде препорука за приказ статистике у биомедицинским чланцима, која тражи навођење претпостављене величине ефекта и основа прорачуна узорка, провере претпоставки, мере расипања, интервале поверења и величину ефекта (SAMPL, Lang, Altman, 2013), односно захтев да се статистички методи опишу „with enough detail to enable a knowledgeable reader with access to the original data to judge its appropriateness … and to verify the reported results“ и да се налази исказују „with appropriate indicators of measurement error or uncertainty (such as confidence intervals)“ (ICMJE, децембар 2015). Те непотпуности отежавају проверу, али — при N=64 по групи и веома великом F-односу — не мењају клинички релевантан налаз, а то је изразита предност Moynihan-овог шава.

Друго, у методама је описано оно чега у резултатима нема, и обрнуто: одељак 3.7 најављује исказивање „± стандардна грешка (SE)“ и програм SPSS верзија 13, док су у резултатима приказана и означена стандардна одступања и обрада у програму IBM SPSS Statistics v20 (стр. 82). Репродукција F-вредности потврђује да су табеларне величине стандардна одступања. Реч је о неусаглашеним ознакама и верзијама које треба ускладити — податке и закључке не дира, али самосталну читљивост нарушава.

Треће, и озбиљније по нацрт: више дуоденалних сегмената потиче с исте животиње, а 256 узорака анализирано је као независна опажања (степени слободе 252). То је псеудорепликација, која надувава степене слободе и снагу теста; ефективни број јединица јесте број животиња, а он је у методама уз то недоследан (12 наспрам 25). Појам огледне јединице и захтев да се више опажања с исте јединице не третира као независна изведени су у методолошкој литератури недвосмислено (Hurlbert, *Ecol Monogr*, 1984; Lazic, *BMC Neurosci*, 2010; Festing, Altman, *ILAR J*, 2002), а независност опажања је формална претпоставка анализе варијансе (Montgomery, *Design and Analysis of Experiments*, 2012). С обзиром на дужину дуоденума свиње, механичку независност сегмената и веома велику раздвојеност група, рангирање шавова остаје поуздано и вероватно би опстало и уз строжу анализу с груписањем по животињи — али неизвесност из псеудорепликације и недоследан број животиња требало је навести као ограничење, а степене слободе исказати према броју животиња.

Уз то иде и непрецизност у прорачуну величине узорка. Рад наводи да је за α=0,05 и снагу 0,8 процењена величина 64 по групи (програм G*Power 3), али не наводи претпостављену величину ефекта, па се тај број не може једнозначно реконструисати као прорачун за једнофакторску анализу варијансе с четири групе — 64 по групи боље одговара двогрупном t-тесту при средњем ефекту, док четворогрупна анализа при истом ефекту тражи знатно мање по групи. Реч је о непрецизности у опису, а не о поддимензионисаности: 64 је конзервативан избор који повећава снагу теста, што стварни F-однос вишеструко потврђује.

VII Од резултата до закључака: предвиђање, хипотезе и домет налаза

Дискусија и закључци су, у целини, уздржанији него наслов — и то је у корист рада. Ипак, неколико корака од резултата ка закључку захтева стезање.

Прво, компаративна препорука у корист Roux-en-Y реконструкције није непосредно испитана. Ниједан од 64 модела ни оглед не садрже Roux-en-Y геометрију, па закључак да „те су у том смислу неке друге врсте реконструкције, типа Roux en Y, безбедније“ (стр. 92) почива на литератури наведеној у дискусији и на посредном закључивању из сопственог налаза о повишеном притиску у Billroth II доводној вијузи. Тврдња је физиолошки утемељена — синдром доводне вијуге и висок интралуминални притисак јављају се готово искључиво после Billroth II, коју Roux уклања — али формулацију „Наши резултати сугеришу“ (стр. 89) ваљало би заменити исказом који тај посредни, литературно и механистички поткрепљен статус чини изричитим, како би се јасно раздвојио сопствени налаз од преузетог знања. Иста опаска важи за уводну најаву да су анализиране „разлике између Billroth I, Billroth II и Roux“ (стр. 50): сопственом симулацијом обрађена је само Billroth II геометрија, а поређење све три реконструкције је литературно.

Друго, поређење симулацијом предвиђеног притиска с притиском пуцања из огледа („4-5 пута нижи“) легитимно је као процена реда величине безбедносне резерве — обе су величине интралуминални притисци у mmHg на истом делу црева — али га тако и треба представити. То није прецизан безбедносни фактор идентичне физичке величине под истим условима, јер модел струјања даје стационарни притисак без перисталтике и прелазних врхова, а измерени притисак пуцања зависи и од брзине пуњења препарата. У корист рада, „4–5 пута“ је притом доња, конзервативна процена: према средњим вредностима попуштања однос достиже и пет до седам пута.

Треће, аналогија методологије с онколошком индивидуализацијом терапије (закључак 1, стр. 92) прекорачује домет грађе — 64 модела екстремне геометрије, стационарно струјање и оглед на неперфундованом свињском цреву не показују

персонализацију по болеснику у клиничком смислу; ознака пацијент-специфичности основана је на нивоу геометрије. Ту тврдњу треба свести на методолошки потенцијал. Уз то, важна ограничења која дискусија изричито наводи — да мерења на свежем, неперфундованом цреву „одговарају идеалној ситуацији“ која не обухвата исхемију, оток, зарастање и хипоалбуминемију постоперативног ткива, и да до дехисценције тада може доћи и на нижим притисцима — нису пренета у закључке ни у наслов, па би их тамо требало исказати као границе важења.

Четврто, закључци су исказани меком модалношћу („може“, „могу“) без мере и услова важења, а закључак „Може бити коришћена за едукацију“ (стр. 92) као засебна ставка танак је. Едукативни значај јесте аргументован у дискусији кроз увид у утицај геометрије на расподелу притиска, па га треба исказати као образложену импликацију; сама опрезна модалност, пред клиничком применом, оправдана је.

Ове примедбе не руше носеће тезе. Оне траже да се два слоја текста — уздржани резултати и нешто шире формулисани закључци — доведу на исти ниво опрезности, који рад на својим најбољим местима већ показује.

VIII Приказ литературе, класификације и хируршких техника у уводу

Увод је опсежан преглед — десет одељака, од историјског осврта до улоге компјутерске симулације — и он темељну грађу уже теме покрива. Приказ хируршких техника реконструкције после дисталне ресекције, патогенезе синдрома доводне вијуге и фактора који воде дехисценцији дат је прегледно и с више навода, а спорна питања не прикривају се него се уравнотежено износе. TNM-табеле (Табеле 1 и 2) ћелију по ћелију верно преносе тада важеће седмо издање класификације, а не непотврђени предлог новог груписања из 2016 — исправан избор верзије за тренутак предаје. Обим Д2 лимфаденектомије по групама нодуса, вредности мембранских потенцијала, удели подтипова по TCGA и бројеви из наведених онколошких студија тачни су. Преузете анатомске слике уредно су приписане извору с бројем стране и ISBN-ом. Рад, уз то, не цитира посредно — темељне класификације и смернице наведене су из изворних публикација. То су вредности које овом делу дају ослонац.

Две групе примедаба, ниже тежине, ипак стоје.

Прва је ширина увода у односу на носећу тему. Одељци о циљаној онколошкој терапији (студије REGARD, RAINBOW, AVAGAST), молекуларној класификацији TCGA, станицама лимфних нодуса 1–16, роботској и SLN-навигационој хирургији и детаљним индикацијама за ендоскопску ресекцију залазе шире него што ужа тема струјања и попуштања шава користи. Карцином и улкус јесу главне индикације за ресекцију, па је позадина оправдана, и опсежан преглед се овде не узима за озбиљнуману — али прочишћенији фокус на притисак у доводној вијузи и попуштање шава

појачао би кохерентност рада. Иста мисао — да је мало радова о променама после пресецања структура гастродуоденума — понавља се, уз то, двапут у одељку 1.3 (стр. 16 и 16–17); реч је о редакцијској сувишности.

Друга су ситне непрецизности у споредним, претежно историјским и епидемиолошким детаљима, које не дирају ни резултате ни закључке, а по правилу их сам рад на другом месту исправно наводи. Lembert-ов шав описан је као шав који захвата „читаву дебљину зида црева“ (стр. 2), што је нетачно — реч је о серомускуларном, инвертирајућем шаву без мукозе — али Материјал и методе исти шав правилно дефинишу као „појединачни серомускуларни шавови (Lembert suture)“ (стр. 67). Hofmeister-ова модификација означена је паром „антеколичном анастомозом и кратком доводном вијугом“ (стр. 3), док је класична поставка ретроколична и управо ретроколични пут скраћује вијугу; разлика не утиче на модел, који Billroth II приказује генерички с различитим дужинама вијуге. Карцином желуца наведен је као „четврти најчешћи малигнитет“ (стр. 17), што је верно цитираном извору (GLOBOCAN 2008), али је новије издање исте процене (GLOBOCAN 2012, доступно од децембра 2013, дакле пре рока) карцином желуца сврстало на пето место по инциденци — ранг је споредан и зависи од извора и године. Светска бројка новооболелих и умрлих тачна је као светски податак, али је позвана уз извор који даје искључиво америчке процене; стопа смртности (3,7 на 100.000) дата је без непосредног позива и оставља утисак општег податка, а одговара америчкој статистици. Вредност „величина тумора већа од 30цм“ (стр. 39) погрешна је за десет пута — треба 30 mm; реч је о издвојеном лапсусу јединице. Бројеви из једне онколошке студије о преживљавању роботске наспрам лапароскопске хирургије пренети су с погрешно замењеним групама и рангом, али закључак „без статистички значајне разлике“ остаје тачан. Датум прве записане гастротомије (1609) и преживљавање болесника после ране тоталне гастректомије („18 година“) споредни су историјски детаљи чија се тачност разликује по изворима; последњи податак аутор и сам изричито ограђује. Ниједна од ових омашки не дира садржину приказа.

IX Слике, табеле, једначине и језик

Илустративни и језички слој је место на коме је рад био најмање брижљив, мада ни ту не у мери која би дирала носеће налазе. Једначине (1)–(4) исписане су, на самом PDF-у, коректно и димензионо усаглашено — то ваља рећи пре примедаба.

Примедбе се распоређују по натписима, скалама и лектури, не по носивој аргументацији. Натписи слика 31 и 32 говоре о притиску флуида, док приказана величина, по легенди и по тексту резултата, јесте брзина — реч у натпису треба усагласити с легендом. За исти носач структурне анализе смењују се ознаке „Слика“, латиничко „Figure 35“ и „Фигура 35“, што ознаку треба ујединачити. Више

илустрација су радни снимци екрана (видљиви системска трака и сат: слика 25, а у уводу слике 12–14), а поједине скале немају исписану јединицу. Слике често нису позване бројем у текућем тексту, ознаке случајева дате су час латиницом (Case A/B/C) час ћирилицом (Случај А/Б/Ц), а у Табелу 3 и на осе графикона нису уписани јединица (mmHg) и величина групе (N=64), наведени само у пратећем тексту. Графикони 1 и 2 приказују исте средње вредности, па је други редундантан, а линијски приказ преко номиналних категорија сугерише уређеност које нема — довољно је задржати стубичасти приказ. Схематски цртежи Билротових реконструкција (слике 4–9, 24) не носе ознаку извора ни напомену да су начињени за потребе рада, а натписи преузетих слика нису уједначено размакнути; фотографије оперативних и изолованих препарата немају назначено порекло ни белешку о пристанку. Мерило за ове ставке су правила приказа јединица и илустрација: величине се пишу с јединицом (SI брошура, 8. изд., 2006, где стоји и да је „The millimetre of mercury is a legal unit for the measurement of blood pressure“; ISO 80000-1:2009), а уредничка смерница тражи да „Photomicrographs should have internal scale markers“, да „Titles and detailed explanations belong in the legends—not on the illustrations themselves“ и да се слике нумеришу редом првог позивања у тексту, уз навођење извора претходно објављене слике (ICMJE, децембар 2015). Ниједна од тих ставки не дира налазе, али самосталну читљивост носача осетно умањују.

Језик носи низ словних грешака потврђених на PDF-у („STAISTICS“, „измежу“, „струјаља“, „оргнске“, „нагим“, „Сличај Б“, „ВЕГРФ2“ уместо VEGFR-2, спојено „Слика11“ и друге) које не мењају смисао ни резултате, али их лектура треба уклонити — нарочито оне које дирају читљивост кључних термина. Уз то, кроз текст се смењују устаљени синоними — „патрљак“/„батаљак“, „аферентна“/„доводна вијуга“, „дехисценција“/„експлозија“/„попуштање шава“ — понекад у истом пасусу; то нису грешке ни противречности (рад „аферентну“ и „доводну“ вијугу изричито изједначава), него неуједначеност коју ради лакшег читања треба ускладити. Мерило је правописна норма српског језика (Правопис српскога језика, Матица српска, 2010) и уједначено писмо у истом тексту.

X Научни апарат

Научни апарат је, у погледу покривености, уредан, и то треба рећи пре примедаба. Свих 138 јединица цитирано је бар једном, свако од позивања разрешава се у јединицу, нема ни „висећих“ позивања ни нецитираних јединица, а ванкуверски редослед првог појављивања строг је од 1 до 138, без одступања. Посредног цитирања нема; темељне класификације и смернице узете су из изворних публикација. Литература је савремена — око 46% јединица из последњих пет година пре предаје. То је квалитет који ваља именовати.

Примедбе су, редом, следеће. Три публикације уписане су двапут под различитим бројем (96/104, 84/115, 113/114), што одступа од ванкуверског начела да једно дело носи један број и незнатно наддувава број јединица (138 → ≈135); уреднички стандард тражи непосредно навођење изворних радова и не препоручује конференцијске сажетке као јединице (ICMJE, децембар 2015). Софтверски и технички извори (TetGen, PAK-F, зборник CAD-FEM) непотпуни су — без године односно без страна; будући да је реч о програмима и интерној документацији, непотпуност је делом разумљива, али годину и верзију алата, на којима почива рачунски апарат, требало је навести. Једини интернет извор наведен је без датума приступа, што ванкуверски стил тражи — „Include any update or revision date if there is one and a date of citation in square brackets following the date of publication“ (Citing Medicine, NLM, 2. изд., 2007, ажурирано до октобра 2015); тежина је ниска, а гашење домена уследило је после рока, па се аутору не приписује. Два позивања имају бројеве ван растућег поретка унутар заграде (135, 64; 136, 126). У једној јединици ISBN-10 има девет уместо десет цифара, а место и имена местимично су погрешно транскрибовани. Једна јединица наводи презиме у облику који припада другој особи, различитог иницијала, што вреди уочити ради тачне транслитерације. Најзад, ни мерни подаци (256 вредности), ни датотеке 64 модела, ни број верзије солвера ни изворни кôд нису приложени, а етичко одобрење дато је бројем без датума и без засебне одлуке о употреби снимака — што су питања поновљивости и документације, ублажена тиме што је солвер верификован у ранијим публикацијама групе.

Једно питање овог дела ваља поставити тачно, без ијединог наговештаја изван онога што грађа даје. Инжењерско језгро рада ослоњено је на солвер PAKF и на две тематски повезане публикације истраживачке групе из Крагујевца (студија из 2009. у одељку 1.10 и рад из 2014, који чини нумеричко-експериментално језгро поглавља о материјалу, методама и резултатима), а оба та рада — М22 и М21 — стоје у попису и наводе се као ауторови. Рад их, међутим, не означава изричито као проширење ранијих објављених радова, што уреднички стандард тражи ради прегледности (ICMJE, децембар 2015). Ту се не изводи никаква оцена — објављивање рада из теме пре одбране било је, штавише, прописани услов (реферат сам списак радова наслovљава као „прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације“), па је то испуњење услова, а не аномалија; тражи се само да веза дисертације с раније објављеним радовима буде изричито назначена.

XI Однос рада и реферата комисије

Реферат оцењује да дисертација „представља оригиналну студију“, да је „истраживање у оквиру тезе утемељено на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно спроведено“ и да су „Добијени резултати

… прегледни, јасни и добро продискутивани“. Део те оцене одговара стању у тексту: тема наслова и истраживања се поклапају, четири циља пренета у реферат дословно одговарају циљевима на стр. 51, поглавља се слажу са садржајем, а два тематски повезана рада (категорије М21 и М22 по Правилнику о вредновању научноистраживачких резултата, „Службени гласник РС“, бр. 24/2016) јесу у попису и повезана с деловима рада. Оцена о савремености литературе такође стоји.

Три ствари, међутим, ваља изрећи ради тачности.

Прва: реферат наводи да је „Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном“ и да су одобрени циљеви остали исти. Пошто пријава и одобрење теме нису у грађи, идентичност с одобреном методологијом не може се проверити; проверљиво је само поклапање циљева рада и реферата, које стоји.

Друга: реферат уводи „Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима“ и преноси свих шест закључака. Закључци су верно пренети, али четири од шест (методологија као персонализација, да „може дати“ смернице, да „Може бити коришћена“ за теоријска разматрања и за едукацију) јесу очекивања и могућности методе, а не измерени резултати — па њихово именовање најзначајнијим резултатима прецењује њихову природу. Мерени резултати заправо су два: доследан налаз о месту највећег притиска и рангирање издржљивости шавова.

Трећа: оцена о „валидној методологији“ стоји само делимично, из разлога изложених у одељцима IV–VI (реч „валидација“ на месту где је поступак верификација, псеудорепликација у анализи варијансе, поређење несамерљивих притисака као процена реда величине, изостанак провере независности решења од мреже). Уз то, реферат тврди да „Експеримент на анималном моделу указује да сви анализирани типови сутурирања дуоденума … немају исту способност да издрже висок интралуминални притисак“ — што налаз огледа доиста носи — али и да три геометријска фактора „представљају значајан детерминишући фактор у настанку дехисценције“, док их сам рад на стр. 89 уздржаније оцењује као факторе који сами по себи нису кључни. Напетост је иста она из одељка VII: закључак реферата нешто је категоричнији од закључка рада.

Најзад, ред је забележити чињеницу коју и сам апарат носи, без иједног суда изван ње: интердисциплинарни, инжењерски слој рада ослоњен је на солвер и публикације истраживачке групе чији је члан и проф. др Ненад Филиповић, који је истовремено члан комисије и коаутор обеју тематски повезаних публикација (студије из 2009. и рада из 2014). То је чињеница о саставу — наведена јер осврт мери однос рада и реферата — а не оцена.

(Напомена уз састав: реферат наводи петочлану комисију, укључујући доц. др Владана Живаљевића с Медицинског факултета у Београду; страница НаРДуС-а уз ментора наводи прва четири имена, без последњег.)

XII Шта остаје

Кад се све сабере, добија се оцена коју вреди изрећи у једном комаду, без ублажавања и без претеривања.

Дисертација Александра Цветковића самостално је изведен претклинички рад који домаћој гастроинтестиналној хирургији доноси нешто што она није имала: спрегу рачунарске симулације струјања у реконструисаном гастродуоденалном региону и огледа о издржљивости шава дуоденалног патрљка, обоје усмерену на један тежак и слабо расветљен хируршки проблем. Њена два мерена налаза држе: да се највећи притисак, кроз све моделе, јавља баш у зони шава дуоденалног патрљка, и да се четири технике затварања патрљка изразито разликују по издржљивости, с Moynihan-овим шавом убедљиво на врху. Оба су поновљива из онога што рад приказује — рачун из огледа реконструише се готово тачно — а рад их саопштава уздржано, не проглашавајући притисак ни геометрију јединим узроком попуштања. Тамо где су се тврдње могле сравнити с изворима, у највећем делу су се показале тачним; апарат је, у погледу покривености, уредан, а литература савремена. Инжењерски слој садржи поступке које медицинске тезе ретко наводе — верификацију кôда аналитичким решењем и отворено признату границу модела.

Слабости су четвороструке и ниједна не руши носеће тезе. Прва је распон између обећања и изведеног: наслов и четврти циљ говоре о „предикцији“ и пацијент-специфичности, а грађа даје доказ концепта на нивоу геометрије и без иједног болесника праћеног до исхода попуштања; препорука у корист Roux-en-Y реконструкције изведена је посредно, из литературе и механизма, а не из сопственог модела или мерења. Друга је поновљивост рачунског и огледног дела: нема провере независности решења од мреже ни анализе осетљивости, својства зида и излазни услови изнесени су ван метода, а оглед не наводи распоред сегмената, калибрацију ни мерну несигурност; уз то, псеудорепликација наддувава степене слободе анализе варијансе, а величина ефекта и интервали поверења изостају. Трећа је етика приказа снимака: слике MSCT-а задржавају идентификаторе болесника, па тврдња да лични подаци нису приказани не стоји како је написана и мора се исправити анонимизацијом. Четврта је илустративно-језички слој и апарат: погрешни и мешани натписи (укључујући јединицу „MPa“ уместо kPa на структурној слици и назив величине „притиска“ уместо „брзине“), снимци екрана као илустрације, скале без јединица, три двострука уноса у попису, недоследан опис животиња и низ лекторских омашки.

Изнад свега тога стоји једна правилност, иста коју показују и најбоља места рада: провере чињеница и мерени резултати изведени су брижљивије него закључци и самооцена о домашају. Управо зато највећи део онога што треба поправити већ је негде у раду тачно урађено или тачно речено — само на погрешном месту, недоследно спроведено или прешироко формулисано. Дискусија, на пример, изричито наводи да мерења „одговарају идеалној ситуацији“; ту ограду треба само пренети у наслов и закључке.

Пет измена биле би, по оцени овог осврта, најплодније у евентуалном монографском издању или наставку истраживања. Прво, ускладити насловну и закључну тврдњу с изведеним: реч „предикција“ и појам пацијент-специфичности задржати као прогностички потенцијал и доказ концепта, а препоруку у корист Roux-en-Y изричито означити као литературно и механистички, а не сопственим налазом, поткрепљену. Друго, допунити рачунски део провером независности решења од мреже и кратком анализом осетљивости на крутост зида, а својства зида и излазне услове преместити у методе; исправити ознаку јединице на структурној слици и реч „валидација“ свести на верификацију тамо где је притисак наметнут. Треће, оглед превести у поновљив опис (распоред сегмената, дужина и положај, оператер, заслепљеност, калибрација и учесталост узорковања) и статистику исказати према броју животиња као огледној јединици, уз величину ефекта и интервале поверења. Четврто, анонимизовати снимке 15–17 и допунити етичку документацију датумом одлуке и засебном одлуком о употреби снимака. Пето, средити илустративно-језички слој и апарат: усагласити натписе и јединице, уклонити снимке екрана и редундантан графикон, спојити двоструке уносе у попису и означити везу дисертације с раније објављеним радовима групе. Уз ту врсту редакције — која у највећем делу не тражи ново истраживање него доследно спровођење онога што је рад већ започео — дисертација остаје вредан претклинички допринос, чији би оквир и практична препорука о избору шава имали шта да кажу и хирургу и биоинжењеру изван уже теме.

Литература

Предмет осврта

Цветковић, Александар, *Улога преоперативне компјутерске симулације у предикцији попуштања шава након ресекције желуца* [докторска дисертација]. Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 2016. (НаРДуС.)

Реферат Комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације Александра Цветковића, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, 27. јун 2016.

Верификација и валидација рачунских модела (МКЕ и рачунска динамика флуида)

ASME. *ASME V&V 20-2009: Standard for Verification and Validation in Computational Fluid Dynamics and Heat Transfer*. New York: ASME, 2009.

Roache, Patrick J., „Perspective: A Method for Uniform Reporting of Grid Refinement Studies“, *Journal of Fluids Engineering*, 116/3, 1994, 405–413.

Celik, Ismail B. и сар., „Procedure for Estimation and Reporting of Uncertainty Due to Discretization in CFD Applications“, *Journal of Fluids Engineering*, 130/7, 2008, 078001.

Anderson, Andrew E.; Ellis, Benjamin J.; Weiss, Jeffrey A., „Verification, validation and sensitivity studies in computational biomechanics“, *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 10/3, 2007, 171–184.

Erdemir, Ahmet; Guess, Trent M.; Halloran, Jason; Tadepalli, Srinivas C.; Morrison, Tina M., „Considerations for reporting finite element analysis studies in biomechanics“, *Journal of Biomechanics*, 45/4, 2012, 625–633.

Својства ткива и пацијент-специфично моделирање

Fung, Y. C., *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*, 2. изд., Springer, New York, 1993.

Egorov, V. I.; Schastlivtsev, I. V.; Prut, E. V. и сар., „Mechanical properties of the human gastrointestinal tract“, *Journal of Biomechanics*, 35/10, 2002, 1417–1425.

Taylor, Charles A.; Figueroa, C. Alberto, „Patient-Specific Modeling of Cardiovascular Mechanics“, *Annual Review of Biomedical Engineering*, 11, 2009, 109–134.

Предвиђање, валидација прогностичких модела и хируршка иновација

McCulloch, Peter; Altman, Douglas G.; Campbell, W. Bruce и сар., „No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations“, *The Lancet*, 374/9695, 2009, 1105–1112.

Altman, Douglas G.; Royston, Patrick, „What do we mean by validating a prognostic model?“, *Statistics in Medicine*, 19/4, 2000, 453–473.

Collins, Gary S.; Reitsma, Johannes B.; Altman, Douglas G.; Moons, Karel G. M., „Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD)“, *Annals of Internal Medicine*, 162/1, 2015, 55–63.

Оглед на животињском материјалу, псеудорепликација и мерна несигурност

Kilkenny, Carol; Browne, William J.; Cuthill, Innes C.; Emerson, Michael; Altman, Douglas G., „Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research“, *PLoS Biology*, 8/6, 2010, e1000412.

Festing, Michael F. W.; Altman, Douglas G., „Guidelines for the Design and Statistical Analysis of Experiments Using Laboratory Animals“, *ILAR Journal*, 43/4, 2002, 244–258.

Hurlbert, Stuart H., „Pseudoreplication and the Design of Ecological Field Experiments“, *Ecological Monographs*, 54/2, 1984, 187–211.

Lazic, Stanley E., „The problem of pseudoreplication in neuroscientific studies: is it affecting your analysis?“, *BMC Neuroscience*, 11, 2010, 5.

JCGM. *JCGM 100:2008: Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM)*. BIPM, 2008.

JCGM. *JCGM 200:2012: International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM)*, 3. изд. BIPM, 2012.

ASTM International. *ASTM F2392-04 (Reapproved 2015): Standard Test Method for Burst Strength of Surgical Sealants*. West Conshohocken (PA): ASTM, 2004 (потврђено 2015).

Статистичка обрада и извештавање

Lang, Thomas A.; Altman, Douglas G., *Basic Statistical Reporting for Articles Published in Biomedical Journals: The „Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines*, 2013. (Репр.: *International Journal of Nursing Studies*, 52/1, 2015, 5–9.)

Montgomery, Douglas C., *Design and Analysis of Experiments*, 8. изд., John Wiley & Sons, Hoboken (NJ), 2012.

Јединице, слике и извештавање у медицинским часописима

BIPM, *The International System of Units (SI)*, 8. изд., Sèvres: BIPM, 2006.

ISO. *ISO 80000-1:2009: Quantities and units — Part 1: General*. Geneva: ISO, 2009 (+ Cor 1:2011).

ICMJE, *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*, издање децембар 2015.

Patrias, Karen, *Citing Medicine: The NLM Style Guide for Authors, Editors, and Publishers*, 2. изд., Wendling, Dan L. (ур.), National Library of Medicine, Bethesda (MD), 2007 (ажурирано до 2. октобра 2015).

Правопис српскога језика, измењено и допуњено (екавско) издање, Матица српска, Нови Сад, 2010.

Етика истраживања и заштита података (верзија важећа у јуну 2016)

World Medical Association, *Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*, 64. Генерална скупштина, Форталеза, октобар 2013. (*JAMA*, 310/20, 2013, 2191–2194.)

NEMA. *DICOM PS3.15: Security and System Management Profiles*, издање 2016a, Annex E. Rosslyn (VA): NEMA, 2016.

Директива 2010/63/ЕУ Европског парламента и Савета од 22. септембра 2010. о заштити животиња које се користе у научне сврхе, OJ L 276, 20.10.2010, стр. 33 (чл. 3).

Закон о правима пацијената, „Службени гласник РС“, бр. 45/2013.

Закон о заштити података о личности, „Службени гласник РС“, бр. 97/2008 (с изменама важећим у јуну 2016).

Формални оквир (важећи у јуну 2016)

Правилник о поступку, начину вредновања и квантитативном исказивању научноистраживачких резултата истраживача, „Службени гласник РС“, бр. 24/2016.

Наводи из дисертације преузети су дословно, с изворном ортографијом и интерпункцијом (укључујући штампарске омашке самог рада); бројеви у загради упућују на штампану страну према пагинацији рада. Наводи из реферата и из спољних извора дати су дословно, а преводи с енглеског у тексту су ауторски. Међународни стандарди и смернице наводе се као сведочанство струковне праксе, а не као прописи који формално обавезују дисертацију; формално обавезујући су само наведени акти Републике Србије, у верзији важећој у јуну 2016; Директива 2010/63/ЕУ наводи се као мерило појма огледа на животињи, не као пропис који обавезује.