

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2020.godine, broj 9700/7-JJ imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom: **„Uticaj stabilnog virusološkog odgovora na tok i ishod bolesti kod pacijenata sa teškom fibrozom ili cirozom jetre uzrokovanom hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom“**, kandidata dr Jelene Jordović, zaposlene u Klinici za infektivne i tropske bolesti Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor doktorske disertacije je prof. dr Dragan Delić.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Jasmina Simonović Babić, specijalista infektologije i interne medicine, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.
2. Doc. dr Ksenija Bojović, specijalista infektologije, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.
3. Prof. dr Nataša Katanić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završne doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Jelene Jordović pod nazivom „Uticaj stabilnog virusološkog odgovora na tok i ishod bolesti kod pacijenata sa teškom fibrozom ili cirozom jetre uzrokovanom hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom“ napisana je na ukupno 131 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: *Uvod, Ciljevi istraživanja, Bolesnici i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i*

reference. U disertaciji se nalaze ukupno 17 tabela, 5 grafikona i 2 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, kao i podatke o komisiji.

U *Uvodu* teze su izneti relevantni mikrobiološki podaci, vezani za hepatitis C virus, sa kliničkim implikacijama. Takođe su izneti podaci vezani za epidemiologiju hroničnog hepatitisa C, terapijske opcije (istorijat kao i temeljna, klinički orijentisana razmatranja različitih terapijskih protokola) i značaj genetskih faktora. Posebno je razmatran dugoročni ishod bolesti i prognoza, u grupi terapijski najzahtevnijih bolesnika, sa najtežim stepenom oštećenja jetre, izazvanim hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Fokus teze predstavlja analiza pouzdanosti stabilnog virusološkog odgovora (SVR), kao prediktora terapijskog uspeha, toka i ishoda infekcije kod terapijski najizazovnijih pacijenata sa teškom fibrozom i cirozom jetre. Takođe jedan od ciljeva disertacije je bila analiza alternativnih prediktora efikasnosti antivirusne terapije pegilovanim interferonom i ribavirinom, kao i identifikovanje novih prediktora toka bolesti i dugoročne prognoze kod ovih bolesnika. Osim toga, prikazane su demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike ispitivanih bolesnika sa najtežim stepenom oštećenja jetre, izazvanim hroničnom HCV infekcijom.

U poglavlju teze *Bolesnici i metode*, dati su detaljni metodološki podaci o ispitanicima, laboratorijskim ispitivanjima, kliničkim parametrima koji su posmatrani, uz opis terapijskog protokola, ishoda koji su analizirani tokom perioda praćenja i detaljnih metoda analitičke i deskriptivne statistike. Istraživanje je sprovedeno u formi prospektivne opservacione kohortne studije, i to na 325 pacijenata sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom i patohistološki potvrđenom teškom fibrozom ili cirozom jetre (METAVIR fibroza skor >3). Svi pacijenti su lečeni opisanim standardizovanim protokolom pegilovanim interferonom i ribavirinom, počevši od 2003. godine, a poslednji ispitanik u studiji je završio lečenje 2011. godine. Svi pacijenti su lečeni na odeljenju hepatologije II Klinike za infektivne i tropske bolesti u Beogradu, Kliničkog Centra Srbije (KCS).

U drugom delu studije, su pomenuti pacijenti praćeni (follow-up period) u pomenutoj ustanovi, zaključno sa decembrom 2015. godine, smrtnim ishodom ili datumom poslednjeg kontrolnog pregleda na koji se pacijent odazvao. U tezi su detaljno navedeni kriterijumi za uključenje i isključenje iz istraživanja, kao i sve dijagnostičke procedure (laboratorijske, imaging, invazivne i neinvazivne) koje su sprovedene tokom lečenja, nakon evaluacije efikasnosti terapije (SVR) i tokom follow-up perioda. Kod pacijenata je nakon sprovedene antivirusne terapije, razmatrano postizanje terapijskog uspeha u više vremenskih tačaka – na kraju terapije (ETR), 6 meseci nakon završetka terapije (SVR), a zatim u toku perioda praćenja održavanje nedetektibilne viremije kod pacijenata sa postignutim SVR (stabilni SVR). Tokom perioda praćenja, osim virusološkog ishoda (stabilan SVR u odnosu na kasni virusološki relaps), razmatrani su i drugi ishodi-biohemijski (remisija i relaps), progresija fibroze (progresija, regresija ili stacionaran nalaz tokom perioda praćenja u odnosu na bazalni preterapijski), klinički (pojava neželjenih kliničkih ishoda, kao što su dekompenzacija jetrine funkcije, hepatocelularni krcinom u odnosu na odsustvo ovih ishoda) i smrtni ishod. Analizirane su osnovne demografske karakteristike pacijenata, uključujući relevantne epidemiološke, laboratorijske, virusološke i kliničke parametre, sa posebnim osvrtom na genske polimorfizme UGT1A1 i IL28B. U statističkoj obradi podataka korišćeni su metodi deskriptivne (aritmetička sredina, medijana, standardna devijacija, procenat, interkvartilni opseg) i analitičke statistike – parametarski (Studentov t- test sa Fisherovom korekcijom i ANOVA) i neparametarski (χ^2 test, Kruskal-Wallis test). Za analizu značajnosti prediktivnih faktora (u delu analitike koji se odnosi na

momenat postizanja SVR) i u cilju smanjenja konfaundiranja, korišćene su metode univarijantne logističke analize, a za parametre koji su analizirani tokom perioda praćenja-uključujući virusološki, biohemijski, klinički ishod i preživljavanje-korišćene su metode vremenski zavisne regresije tj. Coxove regresione analize. Za ilustraciju razlika u preživljavanju između dve grupe pacijenata, u zavisnosti od terapijskog ishoda, je korišćena Kaplan Maier krivulja. Statistička značajnost testova je procenjivana na nivou 0,05. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobreno je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Poglavlje *Rezultati* sadrži temeljan prikaz pomenutih varijabli, sa tabelarnim i grafičkim prikazima, koji su prikazani sistematično, precizno i pregledno.

Poglavlje *Diskusija* je temeljno i argumentovano, potkrepljeno relevantnim i aktuelnim navodima iz literature, uz poređenje sa dobijenim rezultatima iz ovog istraživanja. Osim toga, istaknuti rezultati i diskutovana objašnjenja predstavljaju prve podatke te vrste, a koji se odnose na ispitivane genske polimorfizme i njihov uticaj u dugoročnoj prognozi pacijenata sa hroničnom hepatitis C vrisunom infekcijom i teškim oštećenjem jetre, u našoj sredini.

Zaključci koji proizilaze iz rezultata ovog istraživanja, a koji su formulisani precizno i jasno, predstavljaju originalni doprinos u oblasti hepatologije.

Na kraju disertacije je u poglavlju *Literatura* navedeno ukupno 274 referenci.

B) Opis postignutih rezultata

U ovom istraživanju, analizirano je ukupno 325 pacijenata sa preterapijskom teškom fibrozom i cirozom, sa genotip-nezavisnom stopom SVR od 64,3%. SVR je postignut kod 54,5% pacijenata sa genotip genotip 1 i 80% sa *non-G1* HCV infekcijom, kao i kod 53,6% pacijenata sa preterapijskom cirozom. Prediktori postizanja SVR su bili; nedetektibilna viremija na kraju terapije- ETR, mlađa dob tj. starost<40 godina u momentu započinjanja terapije, infekcija *non-G1* HCV (i odsustvo ciroze tj. niži METAVIR skor (F2 i F3).

Tokom perioda praćenja u grupi pacijenata sa postignutim SVR, zabeležena je detektibilna viremija kod 14 pacijenata (6,7%), koji su smatrani kasnim relapsima. Među kasnim relapsima najzastupljeniji su bili pacijenti sa preterapijskom cirozom, visokom bazalnom viremijom >800 000 IU/ml i nepovoljnim genotipom IL28B TTrs12979860. Jedini preterapijski faktor, koji je na nivou statističke značajnosti, imao negativnu korelaciju sa rizikom od pojave kasnog virusološkog relapsa, je bio genotip CCrs12979860 (prisutan kod 82,1% kasnih relapsa). Pacijenti sa kasnim virusološkim relapsom su češće imali i biohemijski relaps (57,1% vs.13,8% pacijenata sa stabilnim SVR), ali bez statistički značajne korelacije.

Procenjena progresija fibroze je dovedena u vezu sa prisustvom preterapijske ciroze i G1 HCV infekcijom. Nije pokazano da pojava kasnog virusološkog ili biohemijskog relapsa ima prediktorni značaj, kada je reč o progresiji fibroze.

Tokom perioda praćenja, kod pacijenata koji su postigli SVR zabeležen je ukupno 21 neželjeni klinički ishod, i to kod 13 pacijenata (6,2%), dok kod 196 pacijenata (93,8%) nije bilo neželjenih kliničkih ishoda. Opservirani neželjeni klinički ishodi su bili dominantno pojava HCC (7 događaja, tj. trećina neželjenih ishoda), ali bez statistički značajne povezanosti sa virusološkim ishodom. Statistički značajni prediktori nastanka HCC bili su preterapijske vrednosti α -fetoproteina, njegov porast tokom perioda praćenja i pojava biohemijskog relapsa.

U celoj kohorti pacijenata zabeleženo je ukupno 24/325 smrtnih ishoda (7,4%), od čega je 79,2% bilo primarno hepatoloških uzroka. Pacijenti sa terapijskim neuspehom su imali 3,3 puta veći rizik od smrtnog ishoda u odnosu na pacijente sa postignutim SVR. Takođe je pokazano da su prediktori smrtnog ishoda u celoj kohorti bili, pored terapijskog neuspeha, starost preko 40 godina, komorbiditeti, preterapijska trombocitopenija i povišene vrednosti AFP. U predikciji smrtnog ishoda pacijenata sa postignutim SVR, značajnu ulogu su imali pojava biohemijskog relapsa, pojava neželjenih kliničkih ishoda, dijagnoza HCC i porast vrednosti AFP. Nije pokazan prediktivni značaj pojave kasnog virusološkog relapsa, niti progresije fibroze sa smrtnim ishodom.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovom istraživanju, autor je stavio poseban akcenat na značajne epidemiološke i kliničke promene, uključujući pojavu novih terapijskih opcija i novih izazova u finansijski ograničenim sredinama, kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C.

Kod pacijenata, koji su uključeni u ovo istraživanje, nije bilo razlike u polnoj distribuciji (slično rezultatima Rantala i sar. i Saraswat i sar.), mada određeni autori (Armstrong i sar.) ukazuju na dominaciju muškog pola, uz najverovatnije objašnjenje koje su dali Wang i autori o protektivnom dejstvu estrogena, koji se odnosi na spontanu eliminaciju HCV, sporiju progresiju fibroze, ali i uz različitu izloženost određenim faktorima rizika. Ispitanici su bili u proseku stari 48 godina, što u kombinaciji sa značajnom dužinom trajanja infekcije, predstavlja značajne nezavisne prediktore progresije bolesti (Bocato i sar., Williams i sar.), i čini ovu grupu pacijenata posebno zanimljivom, kada je reč o dugoročnom ishodu.

Rezultati vezani za prosečnu starost, su slični do sada publikovanim rezultatima drugih autora (Armstrong i sar, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti u Atlanti-CDC i drugi), koji govore u prilog činjenici da je najveći broj osoba sa HCV infekcijom starosti između 30 i 49 godina. Starost pacijenata, kao i era u kojoj je došlo do infekcije, mogu da ukažu i rizik za HCV infekciju, jer su pre 90tih godina (u preterapijskoj eri) dominantni rizici bili transfuzije i upotreba kontaminiranih medicinskih instrumenata, slično podacima CDC. Osim toga veliki udeo pacijenata u ovoj studiji je imao nepoznat rizik za HCV infekciju (čak 35,4%), slično podacima Delića i sar. i Mitrovića i sar. , mada je autor obrazložio ovu pojavu često otežanom rekonstrukcijom epidemioloških rizika koji su se desili nekoliko decenija unazad.

Najzastupljeniji genotip u ovoj studiji je bio genotip 1 (61,5%), što je u skladu sa do sada publikovanim podacima vezano za istočnu Evropu i našu sredinu. Iako su u ovom istraživanju analizirani pacijenti sa najtežim oštećenjem jetre (teškom fibrozom i cirozom), samo 54,7% pacijenata je imalo visoku bazalnu viremiju (preko 800 000 IU/ml). Ovaj izostanak korelacije visoke bazalne viremije i stepena/progresije fibroze opisana je od strane mnogobrojnih autora (između ostalog Navaneethan i sar, De Moliner i sar.), a autor ovog istraživanja je takođe pokazao da bazalna viremija nije bila povezana ni sa postizanjem SVR, pojavom kasnog virusološkog relapsa, progresijom fibroze, kao ni pojavom HCC i preživljavanja.

U ovom istraživanju, efikasnost primenjenog terapijskog protokola bila je 64,3% (SVR nezavistan od genotipa), što je komparabilno sa najvišim stopama postignutog SVR (Hansen i sar., Jung i sar.) kod pacijenata sa teškom fibrozom i cirozom. Od toga je SVR je postignut u kod

54,5% pacijenata sa G1 i 80% sa non-G1 HCV infekcijom, slično Jung i sar. koji beleže stope SVR od 86% kod pacijenata sa non G1 HCV infekcijom i cirozom.

U cilju ispitivanja pouzdanosti SVR kao dugoročnog pokazatelja terapijske efikasnosti i eventualno izlečenja od hronične hepatitis C virusne infekcije, autor disertacije je pokazao i niske stope kasnog virusološkog relapsa. Pokazano je da je kod 6,7% pacijenata sa teškom fibrozom i cirozom, koji su prethodno ostvarili SVR, došlo do pojave detektibilne viremije, uprkos uspešno primenjenom terapijskom protokolu. Ovakvi rezultati su komparabilni sa rezultatima drugih autora (Fereira i sar., Shindo i sar., Marugan i sar.), koji daju podatke o učestalosti kasnog virusološkog relapsa od 0–9%. Razlike u učestalosti kasnog virusološkog relapsa autor objašnjava razlikama u vrsti interferonskog režima koji je primenjivan kod ovih autora, kao i razlikama u dužini perioda praćenja. Značaj ovog rezultata teze se ogleda u tome, da pored toga što daje prve podatke o učestalosti kasnog virusološkog relapsa kod pacijenta sa najtežim oštećenjem jetre izazvanim HCV infekcijom, ovaj rezultat govori u prilog pouzdanosti SVR kao dugoročnog pokazatelja terapijske efikasnosti.

Rezultati ove teze su takođe pokazali da prisustvo CC genotipa IL28B predstavlja povoljan prognostički polimorfizam, koji je doveden u vezu sa dugoročnim održavanjem nedetektibilne viremije, nakon uspešne antivirusne terapije. Autor teze je ovim rezultatom dao prve podatke te vrste, koji se odnose na prediktivni značaj ovog genskog polimorfizma kada je u pitanju dugoročna virusološka supresija, nakon postignutog SVR, pa se kod ovakvih bolesnika može govoriti i o mogućoj eradikaciji HCV infekcije.

Rezultati ovog istraživanja su takođe pokazali pojavu biohemijskog relapsa kod 16,7% pacijenata, koji su ostvarili SVR, ali bez statistički značajne korelacije sa pojavom kasnog virusološkog relapsa, slično rezultatima Lu i sar. Nekolicina autora (Marugan i sar., Reichard i sar.) su pronašli stabilne stope biohemijske remisije, čak i kod pacijenata sa kasnim virusokoškim relapsom, što opravdava komentar autora o tome da praćenje samo biohemijskih parametara nije dovoljno u grupi pacijenata sa teškom fibrozom i cirozom.

Rezultati ovog istraživanja su (upotrebom Fibroskena) pokazali stacionaran nalaz fibroze kod najvećeg broja pacijenata sa SVR (90,4%), kao i regresiju skora fibroze kod 8 (5,5%) pacijenata, za period praćenja od 50 meseci (medijana). Progresija fibroze je konstatovana kod 6 pacijenata (4,1%), koji su takođe imali i detektibilnu viremiju (kasni relapseri). Slične rezultate su imali i Marugan i sar. koji su pokazali povezanost nedetektibilne viremije tokom follow-up perioda od 4 godine, sa stacionarnim nalazom fibroze (merenim serijskim Fibrosken snimanjima) uz regresiju fibroze kod 0,8% pacijenata. Shiratori i sar. su na značajno većem uzorku od 183 pacijenata sa SVR nakon rebiopsije posle 3,7 godina (medijana) pokazali značajnu povezanost SVR sa redukcijom fibroze od -0.60 ± 0.07 (u periodu praćenja <3 godine) i -0.88 ± 0.08 (nakon >3 godina praćenja posle postignutog SVR) prosečnu regresiju fibroze od -0.28 ± 0.03 jedinica/godišnje. Tachi i autori su na studiji od 97 pacijenata sa SVR nakon prosečnih 5,8 godina pokazali regresiju fibroze kod 44 pacijenata (45%), progresiju kod 6% pacijenata i stacionaran nalaz kod 47 pacijenata (48%), dok u studiji George i autora nakon prosečnih 62 meseca praćenja nije bilo regresije fibroze kod 20% pacijenata na uzorku od 49 pacijenata sa SVR.

Kada je reč o pojavi neželjenih kliničkih ishoda, u tezi je najviše razmatrana pojava HCC, kao klinički najnepovoljnijeg ishoda. Autor je pokazao da je HCC dijagnostikovao kod 7 pacijenata (3,3%), uprkos uspešnoj antivirusnoj terapiji i da su vrednosti AFP uz biohemijski relapsa bili pouzdani prediktori nastanka HCC. Slične rezultate su dobili i Trevisani i sar. ali uz sličan komentar autora ove teze vezano za referentne vrednosti AFP i njihov uticaj na

interpretaciju rezultata. Što se tiče incidencije HCC, slične rezultate beleže i Van der Meer i sar. na uzorku od 530 pacijenata sa teškom fibrozom i cirozom, koja je pokazala nakon 8,4 godina (medijana), kumulativnu incidenciju HCC od 5%, kod pacijenata sa stabilnim SVR u odnosu na 22% kod pacijenata, kod kojih nije postignut SVR. Visoke incidencije HCC kod pacijenata sa postignutim SVR iznose i Japanski autori (Okanoue i sar., Kasahara i sar.) sa godišnjim incidencijama od 0,02% i 0,5% respektivno. Jedini raspoloživi podaci domaćih autora (Ružić i sar.) iznose zastupljenost od svega 1,9% pacijenata sa postignutim SVR, među 45 de novo dijagnostikovanih pacijenata sa HCC. Autor teze na osnovu svih navedenih rezultata donosi zaključak o neophodnosti doživotnog praćenja ovakvih pacijenata, uprkos uspešnoj terapiji, kako bi se pravovremenim otkrivanjem HCC smanjila i smrtnost.

Rezultati ove studije su takođe pokazali pozitivne efekte uspešne antivirusne terapije, kada je u pitanju preživljavanje terapijski najzahtevnijih pacijenata, jer je rizik od smrtnog ishoda bio 3,3 puta veći u grupi pacijenata kod kojih nije postignut SVR. Slične rezultate su pokazali Van den Meer i sar. u velikoj multicentričnoj prospektivnoj studiji 530 pacijenata sa HCV infekcijom i teškom fibrozom, koji su praćeni 13 godina, 4 puta manji rizik od smrtnog ishoda kod pacijenata koji su postigli SVR. Morgan i sar. su, takođe, u okviru velike prospektivne HALT-C studije (koja je pratila dugoročne terapijske efekte kod pacijenata sa preterapijskom cirozom), pokazali nakon 7,5 godina praćenja značajnu razliku u kumulativnoj proporciji pacijenata sa smrtnim ishodom-i to 2,2% kod pacijenata sa postignutim SVR u odnosu na 27% *non-respondera* koji su neuspešno lečeni, kao i uz značajno niže količnike rizika (HR) u grupi SVR za sve vremenski zavisne ishode-smrtni ishod, potrebu za transplantacijom i nastanak HCC. Fernandez Rodriguez i sar. su, takođe, pronašli značajne razlike u preživljavanju između ove dve grupe pacijenata (u okviru velike multicentrične studije koja je obuhvatila 568 pacijenata sa cirozom), i to 2% kod pacijenata sa SVR u odnosu na 14% kod pacijenata kod kojih je antivirusna terapija bila neuspešna.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Jordović J, Simonović-Babić J, Gašić V, Kotur N, Zukić B, Pavlović S, Lazarević I, Karalić D, Katanić N, Nikolić N, Urošević A, Nestorov J, Delić D, Bojović K. IL-28B genotypes as predictors of long-term outcome in patients with hepatitis C-related severe liver injury. *J Infect Dev Ctries*. 2019 May 31;13(6):526-535. doi: 10.3855/jidc.11351, M23 IF=1,175.
2. Jordović J, Bojović K, Simonović-Babić J, Gašić V, Kotur N, Zukić B, Vuković M, Pavlović S, Lazarević I, Bekić I, Nikolić N, Urošević A, Mitrović N, Delić D. Significance of UGT1A1*28 Genotype in Patients with Advanced Liver Injury Caused By Chronic Hepatitis C. *J Med Biochem*. 2019 Mar 1;38(1):45-52. doi: 10.2478/jomb-2018-0015, M23 IF =2,000.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uticaj stabilnog virusološkog odgovora na tok i ishod bolesti kod pacijenata sa teškom fibrozom ili cirozom jetre uzrokovanom hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom“ dr Jelene Jordović predstavlja originalan naučni doprinos, u kome se po prvi put u

našoj zemlji razmatra dugoročna prognoza terapijski najzahtevnijih pacijenata sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom. Rezultati ove teze, takođe, predstavljaju prve rezultate vezane za značaj genskih polimorfizama IL28B i UGT1A1 u dugoročnoj prognozi pacijenata sa preterapijskom teškom fibrozom i cirozom, nakon uspešne antivirusne terapije.

Rezultati i zaključci ovog istraživanja su od velikog praktičnog značaja u kliničkoj praksi, jer su ispitivani i praćeni terapijski najzahtevniji pacijenti sa najtežim stepenom oštećenja jetre-teškom fibrozom i cirozom. Ova grupa pacijenata predstavlja najveći izazov za kliničare, zbog manje terapijske efikasnosti antivirusnih lekova, većeg broja neželjenih efekata i rizika od nastanka nepovoljnih kliničkih ishoda, prvenstveno hepatocelularnog karcinoma. Autor je pokazao da je u ovoj specifičnoj grupi pacijenata sa hroničnom hepatitis C virusnom infekcijom, efikasnost primenjenog terapijskog protokola bila visoka, ali uz mnogobrojne neželjene efekte. Takođe je pokazano da su nezavisni prediktori terapijskog uspeha u ovom istraživanju bili postizanje nedetektibilne viremije nakon završetka terapije, starost < 40 godina, infekcija non-1 genotipom HCV i lakši bazalni stepen oštećenja jetre.

Jedan od zaključaka ove studije je i da je SVR pouzdan laboratorijski marker terapijskog uspeha i nakon dugogodišnjeg praćenja u grupi pacijenata sa teškom preterapijskom fibrozom i cirozom, a doveden je u vezu sa redukcijom neželjenih kliničkih ishoda i smanjenjem mortaliteta. Stopa kasnog virusološkog relapsa je, kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre koji su postigli SVR, bila veoma niska (6,7%), što je u skladu sa do sada publikovanim rezultatima stranih autora (0–9%), a identifikovan je i nezavisni prediktor kasnog virusološkog relapsa prisustvo non-CC genotipa IL28B.

Rezultati ove studije su prvi, do sada, koji ukazuju na značaj genotipizacije IL28B u predikciji dugoročne stabilne virusološke supresije i nakon postignutog SVR, kako je pokazano da je prisustvo povoljnog genotipa CC rs12979860 nezavisni prediktor dugoročne supresije HCV replikacije. Osim toga, u ovom istraživanju opisana je visoka zastupljenost *UGT1A1**28 genotipa (23,8%) među pacijentima. Ovaj genotip predstavlja značajan farmakogenetski faktor, koji može uticati na pojavu hiperbilirubinemije tokom primene antivirusne terapije, a koja nije u vezi sa primenom ribavirina. Prisustvo *UGT1A1**28 genotipa je dovedeno u vezu sa preterapijskim vrednostima ukupnog bilirubina i feritina. U ovoj studiji su po prvi put ispitivani i publikovani rezultati, koji ukazuju da prisustvo ovog genotipa nema uticaj na dugoročni ishod (kasni virusološki relaps, progresiju fibroze i pojavu HCC) kod pacijenata sa teškom fibrozom i cirozom, koji su postigli SVR. Tokom perioda praćenja pacijenata sa postignutim SVR, pokazano je da postoji rizik od nepovoljnih kliničkih ishoda, od kojih je najčešći bio hepatocelularni karcinom (HCC). Pokazano je da su pojava biohemijskog relapsa i porast vrednosti AFP statistički značajni nezavisni prediktori, dok pojava kasnog virusološkog relapsa i progresija fibroze nisu imali prediktivnu vrednost za nastanak HCC.

Zbog postojanja rizika od nastanka neželjenih kliničkih ishoda i mogućnosti dalje redukcije mortaliteta u slučaju pravovremene dijagnostike HCC, autor ovog istraživanja argumentovano sugerise potrebu za dugoročnim (moguće i doživotnim) praćenjem pacijenata sa teškom fibrozom i cirozom, uprkos postignutom SVR sa dugogodišnjom supresijom virusne replikacije.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučno-istraživačkog rada. Tema je aktuelna, originalna, uz jasno definisane ciljeve istraživanja i detaljno opisanu metodologiju. Rezultati su prikazani logičnim redom, uz preciznu deskripciju, adekvatnu analitiku, iz čega proizilaze odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu doktorske disertacije dr Jelene Jordović i odobri javnu odbranu, radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 2020. godine

Mentor
Prof. dr Dragan Delić

Članovi Komisije:

Prof. dr Jasmina Simonović Babić

Doc.dr Ksenija Bojović

Prof. dr Nataša Katanić