

**НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На редовној седници Научног већа Медицинског факултета Универзитета у Београду, одржаној дана 06.09.2021. године, број 9700/16-ЈЈ, одређена је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под насловом:

„ПРОМЕНЕ У КОШТАНОМ ТКИВУ КОД ОСОБА СА ХРОНИЧНИМ ОБОЉЕЊИМА ЈЕТРЕ АЛКОХОЛНЕ И НЕАЛКОХОЛНЕ ЕТИОЛОГИЈЕ“,

(енгл. “THE BONE TISSUE CHANGES IN INDIVIDUALS WITH ALCOHOLIC AND NON-ALCOHOLIC CHRONIC LIVER DISEASE”),

кадидата др Јелене Јацић, која је запослена на Институту за анатомију „Нико Миљанић“, Медицинског факултета у Београду, под менторством проф. др. Данијеле Ђонић, која је такође запослена на Институту за анатомију „Нико Миљанић“, Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Комисија за оцену завршене докторске дисертације је именована у следећем саставу:

1. проф. др Марија Ђурић, редовни професор на Катедри за анатомију, Медицинског факултета Универзитета у Београду,
2. проф. др Ђорђе Ђулафић, редовни професор на Катедри за интерну медицину (гастроентерологија), Медицинског факултета Универзитета у Београду,
3. доц. др Жељка Савић, доцент на Катедри за интерну медицину (гастроентерологија) Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду.

На основу анализе приложене завршене докторске дисертације, Комисија за оцену завршене докторске дисертације Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду, подноси следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**а) Приказ садржаја докторске дисертације**

Докторска дисертација др Јелене Јацић написана је на енглеском језику на укупно 104 стране и подељена је у следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјали и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 29 табела, 6 графикана и 17 слика (од тога 10 оригиналних композитних схематских приказа, 3 композитне слике које садрже оригиналне 3-D моделе анализираних коштанних узорака и 4 композитна приказа најзначајнијих хистолошких налаза). Наведена докторска

дисертација садржи сажетак, податке о комисији и биографију кандидата који су написани на српском и на енглеском језику, као и изјаву о ауторству, изјаву о истоветности штампане и електронске верзије и изјаву о коришћењу.

У **уводу** дисертације је детаљно описан клинички и епидемиолошки значај хроничних обољења јетре, а затим су детаљно наведени резултати претходних студија које указују на повећан ризик од настанка прелома слабинског дела кичменог стуба и бутне кости код особа са хроничним обољењима јетре алкохолне и неалкохолне етиологије. Како је у уводу описана неконзистентност резултата претходних клиничких студија у процени коштане густине код особа са различитим стадијумима хроничних обољења јетре, наглашен је и значај других фактора који могу да утичу на способност кости да се одупре настанку прелома (коштана геометрија, кортикална и трабекуларна микро-архитектура, микро-тврдоћа коштаног ткива и карактеристике материјала). Затим су детаљно описани резултати претходних истраживања који настоје да објасне молекуларне механизме настанка коштаных промена код особа са хроничним обољењима јетре алкохолне и неалкохолне етиологије, с тим да је јасно наглашен допринос испитивања остеоцитне експресије конексина 43 и склеростина у настанку коштаных промена код ових пацијената.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани у оквиру докторске тезе. Циљеви су били да се изврши клиничка процена ризика од прелома (користећи остеодезитометријска мерења), да се изврши анализа кортикалне и трабекуларне микро-структуре слабинских кичмених пршљенова и бутне кости (користећи методу микро-компјутеризоване томографије), да се испитају механичке карактеристике кости (користећи методу Викерс микро-индентације), те да се процени степен експримираности молекула специфичних за остеоците (конексина-43 и склеростина) на узорцима кичмених пршљенова и бутне кости узоркованих од особа са хроничном болестима јетре алкохолне и неалкохолне (кардијалне) етиологије. Такође, циљ ове дисертације је био да се процени повезаност између патохистолошких стадијума оштећења ткива јетре и степена коштаных промена код особа са хроничним обољењима јетре. На крају, циљ истраживања био је да се испита постојање регионалних специфичности микро-архитектуре и механичких карактеристика бутне кости код особа са хроничним болестима јетре алкохолне етиологије, у поређењу са здравом контролном групом истог пола и старости.

У поглављу **материјал и методе** наведено је да је спроведена опсервациона студија пресека (мечована студија случаја и контрола) у којој су коришћени узорци слабинских кичмених пршљенова и бутне кости узоркованих током аутопсија на Институту за судску медицину у Београду, водећи рачуна о критеријумима за укључивање и искључивање из студије који су детаљно описани у тексту дисертације. Затим је детаљно описана и методологија патохистолошке анализе ткива јетре, обраде коштаных узорака,

остеодензитометријских мерења, процене микро-архитектуре и микро-тврдоће коштаног ткива, као и методологија процене остеоцитне експресије конексина 43 и склеростина на узорцима слабинских кичмених пршљенова и бутне кости узетих од особа са хроничним обољењима јетре аклохолне и неакохолне (кардијалне) етиологије, у поређењу са здравим контролним индивидуама. У овом поглављу су наведене и статистичке методе које су коришћене при обради података. Наведено је да је ово истраживање спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрено је од стране Етичког комитета Медицинског факултета Универзитета у Београду (број 1322/V-1).

У поглављу **резултати** детаљно су опиани и јасно представљени сви резултати ове докторске дисертације.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата докторске дисертације.

**Коришћена литература** садржи списак од 170 савремених научних публикација.

## **б) Провера оригиналности докторске дисертације**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма *iThenticate* којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације показан је индекс подударача текста (енгл. *Similarity Index*) од 26%. Најзначајнији извор наведеног степена подударности (више од 10%, 3434 речи) је преклапање делова реченица у тексту дисертације са садржајем научних публикација које су проистекле из рада на дисертацији, а које су оригинално научно дело кандидаткиње и она је у тим радовима први аутор. Стога је овакав вид подударача садржаја докторске тезе у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду. Поред тога, до 3% текста (462 речи) ове тезе је слично са интернет изворима докторских теза претходно урађених коришћењем истог методолошког приступа и са коришћењем препоручених дефиниција и скраћеница анализираних коштанних параметара. На крају, садржај ове докторске тезе је показао низак степен сличности (<1%) са бројним изворима услед конзистентности у навођењу референци и аутора, статистичких тестова и значајности разлике, као и у конзистентности навођења опреме и потрошног материјала који су коришћени током израде докторске тезе, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација.

## в) Кратак опис постигнутих резултата

У истраживање је укључено 55 узорака слабинских кичмених пршљенова узоркованих од одраслих особа мушког пола који су подељени у следеће групе:

- а) ALC група, коју су чиниле особе са иреверзибилним стадијумом хроничне болести јетре алкохолне етиологије (енгл. *alcoholic liver cirrhosis* - ALC),
- б) non-ALC група, коју су чиниле особе са иреверзибилним стадијумом хроничне болести јетре неалкохолне (кардијалне) етиологије,
- в) контролна група, коју су чинили одрасли мушкарци са патохистолошки потврђеним одсуством обољења јетре.

Уз то, у истраживање су укључена и 33 узорка горњег краја бутне кости који су узети од одраслих особа мушког пола подељених у следеће групе:

- а) ALD група, коју су чиниле особе са различитим стадијумима алкохолне болести јетре (енгл. *alcoholic liver disease*- ALD),
- б) контролна група, коју су чиниле особе истог пола и старости ( $\pm 5$  година) без познатог обољења јетре.

Микро-компјутеризована томографија спроведена током овог истраживања је показала измењене параметре трабекуларне микро-архитектуре тела слабинских кичмених пршљенова узоркованих од особа са иреверзибилним стадијумом алкохолне и неалкохолне (кардијалне) хроничне болести јетре, што је осликано тањим трабекулама ( $p < 0.05$ ) које су мање бројне ( $p < 0.05$ ). Насупрот томе, код истих индивидуа, кортикална микро-структура слабинских кичмених пршљенова није била подложна значајном оштећењу услед значајних интер-индивидуалних варијација код особа укључених у истраживање ( $p > 0.05$ ). Резултати ове докторске дисертације указују да је патохистолошки стадијум оштећења ткива јетре повезан са пропадањем трабекуларне микро-структуре тела слабинских кичмених пршљенова код особа са иреверзибилним стадијумом хроничног обољења јетре алкохолне и неалкохолне етиологије. С друге стране, алкохолна етиологија хроничног обољења јетре није била кључан фактор у настанку негативних ефеката на коштану ткиво код истих индивидуа ( $p > 0.05$ ) јер ова студија није показала статистички значајну разлику између параметара коштане микро-архитектуре код особа са хроничним обољењима јетре алкохолне и неалкохолне (кардијалне) етиологије. Ова докторска дисертација сугерише да би промене параметара остеодензитометрије, геометрије, кортикалне и трабекуларне микро-структуре и микро-тврдоће ( $p < 0.05$ ) на узорцима бутне кости могле да расветле морфолошку основу за настанак повећаног ризика од прелома бутне кости код пацијената са алкохолном болести јетре. Најизраженије разлике у микро-структури су показане у интер-трохантеричном региону горњег краја бутне кости особа са алкохолном болести јетре ( $p < 0.05$ ), што може резултирати повећаним ризиком за настанак интер-трохантеричног прелома бутне кости код тих особа. Иако оштећење коштаног ткива није занемарљиво код особа са почетним стадијумом алкохолне болести јетре (масна болест јетре), озбиљније промене у микро-структури трабекуларног и кортикалног дела узорака бутне кости су уочене код особа са

иреверзибилним стадијумом болести (алкохолна цироза јетре), а представљене су у виду повећане кортикалне порозности и смањене дебљине кортекса ( $p < 0.05$ ). Ова теза наглашава да смањена експресија конексина-43 ( $p < 0.05$ ) у узорцима кичмених пршљенова и бутне кости осликава погоршање интер-целуларне комуникације међу остеоцитима код особа са иреверзибилним стадијумом алкохолне и неалкохолне хроничне болести јетре.

Уз то, подаци овог истраживања показују да повећана експресија склеростина у узорцима кичмених пршљенова и бутних костију ( $p < 0.05$ ) може расветлити потенцијалну улогу смањења коштане продукције у настанку скелетног оштећења узрокованог хроничним обољењем јетре алкохолне и неалкохолне етиологије.

### **г) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Током претходних деценија идентификовани су бројни фактори који доприносе повећаној ломљивости костију код старијих особа (Seeman 2003; Beck 2007; Djuric et al. 2010). Најчешће се за клиничку процену ризика од прелома користи остеодезитометријска анализа минералне коштане гутине. Ова студија је показала смањене вредности минералне коштане густине врата бутне кости код особа са хроничном болести јетре алкохолне етиологије у поређењу са здравом контролном групом истог пола и старости. Овај налаз је у складу са резултатима претходних студија које су анализирале коштану густину код особа склоних злоупотреби алкохола (Ulhøi et al. 2017; López-Larramona et al. 2013) и код особа са иреверзибилним стадијумом хроничне болести јетре алкохолне (Culafić et al. 2014; Mahmoudi et al. 2011) и неалкохолне етиологије (Mounach et al. 2008; González-Calvin et al. 2009; Gallego-Rojo et al. 1998). Наведени резултати су у складу и са налазом дисертације који показује смањене вредности индекса отпора на компресивно оштећење у врату бутне кости мушкараца са алкохолном болести јетре у поређењу са контролном групом, што сугерише компромитовану јачину коштаног ткива код ових индивидуа (Alcalde Vargas et al. 2012; Crawford et al. 2003; Wibaux et al. 2011; Bang et al. 2015). Како су новије студије показале да налаз остеодезитометријских испитивања може да сугерише да минерална коштана густина није измењена код пацијената са хроничним обољењима јетре (Bang et al. 2015; Kanis et al. 2005), у оквиру ове докторске дисертације спроведена је и анализа трабекуларне и кортикалне микро-архитектуре слабинских кичмених пршљенова и горњег крајка бутне кости, помоћу микро-компјутеризоване томографије. Смањене вредности броја и дебљине трабекула, уз повећану трабекуларну сепарацију су показане у телу слабинских кичмених пршљенова мушкараца са иреверзибилним стадијумом хроничног обољења јетре алкохолне и неалкохолне (кардијалне) етиологије. Такође, показано је и пропадање коштане микро-архитектуре и кортикалне микро-тврдоће на узорцима горњег крајка бутне кости који су узети од особа са различитим стадијумима алкохолне болести јетре. Ови подаци прате налазе претходних истраживања која су показала оштећену трабекуларну и кортикалну

микро-структуру радијуса, тибиге (Wakolbinger et al. 2019; Schmidt et al. 2018; Jandl et al. 2020) и илијачне кости особа са хроничним обољењима јетре алкохолне и неалкохолне етиологије (Crilly et al. 1988; Guichelaar et al. 2002; Jorge-Hernandez et al. 1988), сугеришући компромитовану јачину коштаног ткива и последично повећан ризик од прелома показан код ових индивидуа (Alcalde Vargas et al. 2012; Wibaux et al. 2011; Bang et al. 2015).

Недавна истраживања су показала да је злоупотреба алкохола и појава хроничних болести јетре повезана са повећаним ризиком од настанка нестабилних интертрохантеричних прелома (Cauley et al. 2009; Montomoli et al. 2018). С друге стране, учесталост интракапсуларних прелома (прелом врата бутне коти) значајно је повећана код мушкараца старије животне доби (Crilly et al. 2016; Jo et al. 2016). Претходни резултати сугеришу да би регионалне разлике у микроструктури бутне кости могле имати значајну улогу у појави интракапсуларних прелома фемура међу појединцима старије животне доби (Djuric et al. 2010; Lundeen et al. 2000; Chen et al. 2013; Stone et al. 2003; Eckstein et al. 2007). Имајући то у виду, током овог истраживања анализиране су потенцијалне регионалне разлике у узорцима бутних костију прикупљеним од мушкараца са различитим стадијумима алкохолне болести јетре и здравих особа истог пола и старости. Налази ове студије о оштећеној микро-архитектури и микротврдоћи интертрохантеричног региона указују да мушкарци са алкохолном болести јетре могу имати повећан ризик од настанка интертрохантеричног прелома бутне кости, што је у складу са подацима из претходних клиничких и епидемиолошких студија (Kaukonen et al. 2006; Michaëlsson et al. 1999; Cauley et al. 2009).

Претходне студије су показале да је клинички стадијум хроничног обољења јетре алкохолне и неалкохолне етиологије повезан са скелетним оштећењем код истих индивидуа (Culafić et al. 2014; Schmidt et al. 2018). Овакав налаз је потврђен и подацима који су резултат рада на овој докторској дисертацији, где је показана повезаност између патохистолошког скорa оштећења ткива јетре особа са иреверзиблиним стадијумом алкохолне и неалкохолне (кардијалне) хроничне болести јетре и пропадања трабекуларне микро-архитектуре слабинских кичмених пршљенова. Насупрот томе, резултати других истраживачких тимова не показују значајну повезаност пропадања коштаног ткива са клиничким стадијумима хроничног обољења јетре (Campbell et al. 2005; Wakolbinger et al. 2019), па су даља истраживања неопходна како би се клинички потврдили наведени налази. Показано микро-структурно оштећење код особа укључених у истраживање може бити објашњено повећаном експресијом склеростина у узорцима кичмених пршљенова и бутних костију, сугеришући потенцијалну улогу смањења коштане продукције у настанку скелетног оштећења узрокованог хроничним обољењем јетре алкохолне и неалкохолне (кардијалне) етиологије. Ови подаци су у складу са претходним студијама које су показале повећане вредности серумске концентрације склеростина код особа са хроничним болестима јетре алкохолне и неалкохолне етиологије (González-Reimers et al. 2013; Wakolbinger et al. 2020; Yousry et al. 2016; Ehnert et al. 2019; Rhee et al. 2014). Такође,

результати претходних истраживања показују да смањена експресија конексина-43 осликава погоршање интер-целуларне комуникације међу остеоцитима и компромитује транспорт молекула, микро-нутријената и сигнала кроз коштану ткиво (Stains et al. 2019; Stains et al. 2014; Plotkin 2011). Резултати ове докторске дисертације показују смањену експресију конексина-43 у узорцима слабинских кичмених пршљенова и бутне кости узетих од особа са иреверзибилним стадијумом хроничне болести јетре алкохолне и неалкохолне (кардијалне) етиологије, што је у складу са налазима претходних студија које су анализирале ткиво јетре особа са хроничним болестима јетре (Davis et al. 2018; Cooreman et al. 2020; Balasubramanian et al. 2013).

#### д) Објављени радови који чине део докторске дисертације

- Радови публиковани *in extenso* у часописима од међународног значаја који су индексирани на *Journal Citation Reports (JCR)* листи:

1. **Jadžić J**, Milovanovic P, Cvetkovic D, Iovic M, Tomanovic N, Bracanovic M, Zivkovic V, Nikolic S, Djuric M and Djonic D. Mechano-structural alteration in proximal femora of individuals with alcoholic liver disease: implications for increased bone fragility; *Bone*; 2021, 150:116020; (M21, IF=4.398) доступно на <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116020>
2. **Jadžić J**, Cvetkovic D, Tomanovic N, Zivkovic V, Nikolic S, Milovanovic P, Djuric M, Djonic D. The severity of hepatic disorder is related to vertebral microstructure deterioration in cadaveric donors with liver cirrhosis. *Microscopy Research and Technique*. 2021; 84:840–849. (M 21; IF=2.769) доступно на <https://doi.org/10.1002/jemt.23642>
3. **Jadžić J**, Cvetković D, Milovanović P, Tomanović N, Živković V, Nikolić S, Djurić M and Djonić D. The micro-structural analysis of lumbar vertebrae in alcoholic liver cirrhosis. *Osteoporosis International*, 2020; 31(11):2209-2217. (M22, IF=4.507) доступно на <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05509-7>

- Радови публиковани *in extenso* у часописима од међународног значаја који нису индексирани у наведеној листи:

1. **Jadzic J** and Djonic D. Compromised bone strength in patients with alcoholic liver cirrhosis, *Medicinski Podmladak*, 2020; 71(3):27-34. доступно на <https://doi.org/10.5937/mp71-27443>

- Конгресна саопштења на међународним скуповима штампана у посебним издањима часописа од међународног значаја у виду извода:

1. **Jadžić J**, Milovanovic P, Cvetkovic D, Iovic M, Tomanovic N, Zivkovic V, Nikolic S, Djuric M, Djonic D. Alcoholic liver disease-induced changes in microstructural and mechanical properties of the femoral neck: An autopsy study, 48<sup>th</sup> congress of European Calcified Tissue Society – ECTS 2021, Brussels (Belgium), 8<sup>th</sup>-11<sup>th</sup> May 2021, Bone Reports, COP21 (Travel grant award); doi:10.1016/j.bonr.2021.100804
2. **Jadžić J**, Cvetkovic D, Milovanovic P, Tomanovic N, Djuric M, Djonic D. Micro-architectural changes of lumbar vertebrae in patients with alcoholic liver cirrhosis, 47<sup>th</sup> congress of European Calcified Tissue Society – ECTS 2020, Marseille (France), 20<sup>th</sup>-24<sup>th</sup> October 2020, Bone Reports, P047; doi:10.1016/j.bonr.2020.100340

### ђ) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација под насловом: „Промене у коштаном ткиву код особа са хроничним обољењима јетре алкохолне и неалкохолне етиологије (*engl. „The bone tissue changes in individuals with alcoholic and non-alcoholic chronic liver disease“*), др Јелене Јацић представља оригинални научни допринос разумевању механизма настанка и карактеризацији скелетних промена код особа са хроничним обољењима јетре алкохолне и неалкохолне (кардијалне) етиологије.

Досадашња литература је јасно указала да је од изузетне важности разјаснити разлоге за посебну склоност ка преломима костију код особа са хроничном болести јетре алкохолне и неалкохолне етиологије. У овој докторској тези су изнети докази о смањеној густини, оштећеној микро-архитектури и микротврдоћи коштаног ткива, као и смањеној комуникацији међу остеоцитима код особа са хроничном болестима јетре алкохолне и неалкохолне етиологије. У тези су размотрене регионалне разлике у пропадању коштаног ткива бутне кости, као и повезаност клиничких стадијума хроничног обољења јетре са степеном скелетног оштећења. Тиме је дат значајан допринос не само бољем разумевању механизма настанка коштане фрагилности код наведених обољења већ је постављена база која доприноси креирању савремене стратегије превенције и лечења фрагилности кости код особа које болују од алкохолизма или хроничних обољења јетре.

Комисија је сагласна да је наведена докторска дисертација урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су јасно и прецизно дефинисани, научни приступ је оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.



На основу свега наведеног, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију под насловом: „Промене у коштаном ткиву код особа са хроничним обољењима јетре алкохолне и неалкохолне етиологије (*engl. „The bone tissue changes in individuals with alcoholic and non-alcoholic chronic liver disease“*), кандидатка др Јелене Јацић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 06.10.2021. године

**КОМИСИЈА:**

---

проф. др Марија Ђурић,  
Медицински факултет у Београду

---

проф. др Ђорђе Ђулафић,  
Медицински факултет у Београду

---

доц. др Жељка Савић,  
Медицински факултет у Новом Саду

**МЕНТОР:**

---

проф. др Данијела Ђонић,  
Медицински факултет у Београду