

**Univerzitet u Nišu**  
**Medicinski fakultet Niš**

**Naučno-nastavnom veću**

**Predmet:** Izveštaj Komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Mirjane Radisavljević.

Odlukom Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu od 29.10.2015 godine prihvaćen je izveštaj mentora Prof. dr Gorana Bjelakovića o izrađenoj disertaciji dr Mirjane Radisavljević mr sci med, pod odobrenim naslovom **„Komparacija prognostičkih skorova u odnosu na ishod kod pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre,,**

Imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. Dr Aleksandar Nagorni, predsednik, Medicinski fakultet, Univerzitet Niš.  
Prof. Dr Goran Bjelaković, mentor, Medicinski fakultet, Univerzitet Niš.  
Doc. Dr Jasna Jović, član sa Medicinskog fakulteta VMA, Univerziteta Odbrane Beograd.  
Prof. Dr Miroslav Stojanović, član, Medicinski fakultet, Univerzitet Niš.  
Prof. Dr Biljana Radovanović Dinić, član, Medicinski fakultet, Univerzitet Niš.

Komisija pregledom doktorske disertacije donosi sledeći:

## **IZVEŠTAJ**

Tema za izradu doktorske disertacije kandidata Mirjane Radisavljević je odobrena odlukom Nastavno-naučnog veća za medicinske nauke broj 06-827/12, na sednici 29.10.2015. u Nišu. Doktorant dr Mirjana Radisavljević obavila je istraživanje u Kliničkom Centru u Nišu.

### **I Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi**

Doktorska teza „Komparacija prognostičkih skorova u odnosu na ishod kod pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre,, predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad iz oblasti gastroenterologije i hepatologije. Naslov doktorske disertacije u potpunosti je saglasan sa sadržajem sprovedenog istraživanja. Ciljevi i metodologija su ostali nepromenjeni tokom celog istraživanja.

### **II Tehnički opis disertacije**

Doktorska disertacija je napisana na 229 strana i sastoji se iz 8 poglavlja: pregleda literature, naučne hipoteze, ciljeva istraživanja, pacijenata i metodologije, rezultata, diskusije, zaključaka, literature i priloga.

### **III Sadržajna struktura doktorske disertacije**

U uvodnom delu ove doktorske disertacije ukratko se ukazuje na: epidemiološke, etiološke, kliničke i biohumoralne pokazatelje terminalnog stadijuma hroničnog oboljenja jetre. Pored osnovnih karakteristika terminalne ciroze opisane su i etiopatogeneza fibrozne transformacije jetrinog parenhima i njene kliničke posledice. Kombinacija svih patoloških zbivanja direktno je povezana sa nastankom komplikacija bolesti koje, svaka sama po sebi i udruženo, pogoršavaju prognozu obolelog. Značaj procene težine jetrine bolesti pokazan je kroz literaturne podatke o preživljavanju pacijenata u terminalnoj cirozi. Prikazan je značaj dosadašnjih istraživanja iz oblasti prognostičkih faktora u terminalnoj cirozi i njihov uticaj na dužinu preživljavanja obolelih kao i njihov status na listi za transplantaciju jetre. Dat je pregled prednosti i nedostataka Child Turcotte Pugh-ovog i MELD skora, kao najprimenjivanih prognostičkih skorova u proceni preživljavanja pacijenata u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre. Pokazana su dosadašnja istraživanja novih prognostičkih skorova, nastalih remodelovanjem Child Turcotte Pugh-ovog i MELD skora i to: kreatininom remodelovanih Child Turcotte Pugh-ovog skora, MELD-Na skora, MESO indeksa, updated MELD skora, integrated MELD skora i UKELD skora.

### **Ciljevi istraživanja**

Za upoređivanje značaja prognostičkih skorova u odnosu na definisane ishode u terminalnom stadijumu hroničnog oboljenja jetre postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Uporediti prognostičke skorove u odnosu na broj i dužinu hospitalizacija pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre.
2. Uporediti prognostičke skorove u odnosu na predikciju komplikacija u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja i to:
  - a) krvarenje iz varikoziteta jednjaka
  - b) hepatorenalni sindrom
  - c) hepatičnu encefalopatiju
  - d) spontani bakterijski peritonitis
3. Uporediti CTP i MELD skorove u odnosu na dužinu preživljavanja pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre.
4. Uporediti biohemijske i morfološke parametre jetre u različitim stadijumima terminalne bolesti jetre, izražene CTP i MELD skorovima.

### **Materijal i metode**

Shodno postavljenim ciljevima prikazan je uvid u primenjenu metodologiju. Istraživanje je izvršeno po tipu prospektivne i delom retrospektivne studije. Obuhvatilo je 126 pacijenata, hospitalno lečenih u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog Centra u Nišu, u fazama dekompenzovane bolesti. Svim pacijentima su nakon kliničkog pregleda urađeni pregledi kompletne krvne slike, biohemijskih analiza krvi i urađene su analize koagulacionih parametara. Prisustvo komplikacija bolesti dijagnostikovano je po važećim kriterijumima za svaku komplikaciju pojedinačno.

Dijagnoza krvarenja iz varikoziteta jednjaka postavljena je endoskopskim pregledom proksimalnog segmenta digestivnog trakta u Kabinetu za endoskopiju Klinike, endoskopima marke Olympus i Pentax.

Za kvantifikovanje stepena hepatične encefalopatije korišćen je West Haven klasifikacioni sistem.

Za postavljanje dijagnoze HRS-a korišćen je dijagnostički kriterijum International Ascites Club-a. Veliki Kriterijumi za postavljanje dijagnoze.

Kao kriterijum za postavljanje dijagnoze SPB uzimali smo kliničku sliku, prisustvo povišene temperature i povišenje CRP-a. SPB smo potvrđivali prisustvom povećanog broja leukocita u ascitesnoj tečnosti. Dijagnostički kriterijum korišćen u SPB-u bio je 250 leukocita u 1ml ascitesa.

Svakom pacijentu su izračunavane numeričke vrednosti poređenih prognostičkih skorova prema važećim matematičkim formulama za svaki skor pojedinačno i to: Child Turcotte Pugh-ov skor (CTP), kreatininom remodelovanih CTP skorova: CTP crea I i CTP crea II, MELD skora, integrated MELD skora, MELD Na skora, MESO indeksa, updated MELD skora i UKELD skora.

U toku perioda praćenja pacijenata u različitim fazama dekompenzovane bolesti, prilikom svake hospitalizacije u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju, prognostički skorovi su nanovo kalkulirani kako bi se procenio značaj promena numeričkih vrednosti skorova u predviđanju prognoze. Svi dobijeni rezultati su upisivani u elektronsku bazu podataka.

Prema definisanim ishodima: smrtni ishod, nastanak hepatorenalnog sindroma, nastanak hepatične kome i nastanak spontanog bakterijskog peritonitisa, poređeni su prognostički skorovi u dva pravca:

1. Vrednost numeričke vrednosti prognostičkog skora u predviđanju nastalog ishoda
2. Vrednost numeričke vrednosti prognostičkog skora u dužini preživljavanja

Procena validnosti skorova omogućena je primenom odgovarajuće statističke metodologije i to:

Testiranje normalnosti podataka je vršeno Kolmogorov-Smirnov testom. Za upoređivanje dve grupe podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćen je t-test, ukoliko distribucija podataka nije normalna korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje tri ili više grupa podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćena je ANOVA, a kao post hoc analiza korišćen je Tukey-ev test. Ukoliko nije zadovoljena normalna distribucija pri poređenju tri i više grupa podataka korišćen je Kruskal-Wallis-ov test, u tom slučaju kao post hoc analiza korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Radi utvrđivanja međupovezanosti između ispitivanih varijabli određivan je Pearsonov koeficijent proste linearne korelacije, odnosno Spearmanov koeficijent rang korelacije u zavisnosti od distribucije podataka.

U analizi preživljavanja primenjivane su životne tablice kako bi se izračunalo jednogodišnje preživljavanje kako u odnosu na opštu smrtnost, tako i u odnosu na pojavu različitih komplikacija. Nakon toga je formirana Kaplan-Mejerova kriva preživljavanja u odnosu na ispitivane varijable. Log rank testom je upoređivano prosečno preživljavanje u odnosu na ispitivane parametre. Cox-ova regresiona analiza je korišćena radi određivanja rizik količnika (engl. Hazard Ratio - HR) za svaki od ispitivanih biohemijskih parametara.

Radi procene kalibracije modela korišćen je Hosmer-Lemeshow test. Diskriminaciona sposobnost procenjena je korišćenjem analize ROC krive. Za konstruisanje ROC krive za više varijabli logističkom regresionom analizom je formirana jedinstvena varijabla na osnovu verovatnoća više pojedinačnih varijabli. Statistička obrada podataka koja obuhvata metode deskriptivne statistike, Kaplan-Mejerove krive, Koksovu regresionu analizu i ROC analizu je sprovedena u programskom paketu SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago Il, USA).

## Rezultati

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

1. Poređenjem prognostičkih skorova u odnosu na predviđanje smrtnog ishoda utvrđena je značajna prednost porasta numeričkih vrednosti CTP skora, MELD skora, updated MELD skora i MESO indeksa između hospitalizacija u odnosu na ostale poređene skorove. Najznačajniji porast numeričke vrednosti skora u preminulih pacijenata pokazao je MESO indeks ( $\Delta 0,51$ ).
2. Najbolju diskriminativnu vrednost u odnosu na smrtni ishod ima CTP crea II skor jer ima ujednačenu senzitivnost (74,4%) i specifičnost (74,1%).
3. Najbolje karakteristike u proceni jednomesečnog i tromesečnog preživljavanja ima CTP crea II skor, dok su za procenu šestomesečnog preživljavanja najbolje karakteristike pokazali i MELD skor i CTP crea II skor.
4. Poređenjem preživljavanja pacijenata koji nemaju dijagnostikovane komplikacije terminalne ciroze sa grupom pacijenata koja ima komplikovanu bolest, pokazano je da pacijenti sa komplikacijama imaju statistički značajno kraće preživljavanje.
5. U grupi pacijenata sa komplikacijama je CTP skor ranga C statistički značajno češće prisutan od CTP skorova ranga A i ranga B.
6. Poređenjem prognostičkih skorova u pravcu njihove prediktivnosti za nastanak epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka, pokazalo se da nijedan od poređenih skorova nije dobar prediktor nastanka ove komplikacije. Sa druge strane, nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka najbolji pokazatelji rizika od smrtnog ishoda su CTP skorovi nastali uključivanjem kreatinina u bazični CTP skor. Najveći rizik od smrtnog ishoda imaju pacijenti sa CTP crea I skorom većim od 10.50 i CTP crea II skorom većim od 11.50.
7. Analizom validnosti poređenih prognostičkih skorova u pogledu predikcije nastanka hepatorenalnog sindroma pokazalo se da nekoliko skorova ima dobre karakteristike: CTP crea I, CTP crea II, MELD skor, MESO indeks i integrated MELD skor. U ROC analizi najbolje karakteristike pokazao je integrated MELD skor sa senzitivnošću od 80,0% i specifičnošću od 80,4%, pa se ovaj skor može smatrati dijagnostičkim markerom nastanka HRS-a. Poređenjem prognostičkih skorova u proceni jednomesečnog, tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja pacijenata sa hepatorenalnim sindromom, pokazalo se da su najbolji prediktori preživljavanja u sva tri vremenska preseka MELD skor niži od 23,50 i MESO indeks niži od 18,50.
8. U proceni rizika od nastanka spontanog bakterijskog peritonitisa najbolje osobine ima CTP skor. Kao najbolji prediktori smrtnog ishoda u okviru mesec dana od epizode spontanog bakterijskog peritonitisa pokazali su se CTP crea I i CTP crea II skor, dok se u proceni tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja nijedan skor nije pokazao statistički značajno bolji od drugih poređenih skorova.
9. U odnosu na pojavu hepatične kome kao najbolji dijagnostički marker pokazao se CTP skor, koji među poređenim skorovima ima najbolji odnos senzitivnosti (82,6%) i specifičnosti (82,8%). U analizi rizika od smrtnog ishoda pacijenata u hepatičnoj komi najveću prediktivnu vrednost ima integrated MELD skor.

## Diskusija

Diskusija obuhvata obašnje dobijenih rezultata i njihovo poređenje sa savremenim podacima iz literature, kao i povezanost dobijenih rezultata sa postavljenim ciljevima. Ključni elementi diskusije pokazuju da dobijeni rezultati u velikoj meri koreliraju sa aktuelnim svetskim saopštenjima iz ispitivane oblasti, ali ima i oprečnih nalaza.

**Zaključci** sadrže odgovore na postavljene ciljeve istraživanja:

1. Na rizik od smrtnog ishoda u pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre ukazuju:
  - porast numeričkih vrednosti CTP skora, MELD skora, MESO indeksa i updated MELD skora.
  - porast MESO indeksa između dve hospitalizacije zbog dekompenzovane bolesti.
2. Najbolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na smrtni ishod ima CTP crea II skor pri vrednostima skora višim od 11.50. Tako da kod pacijenata koji imaju porast CTP skora, MELD skora, MESO indeksa updated MELD skora i INR-a, najveći rizik od smrtnog ishoda imaju pacijenti koji pored porasta navedenih parametara imaju i CTP crea II skor viši od 11.50.
3. Najbolji prediktor jednogmesečnog i tromesečnog preživljavanja u pacijenata sa terminalnom cirozom je CTP crea II skor niži od 11.50.
4. Najbolji prediktori šestomesečnog preživljavanja u pacijenata sa terminalnom cirozom su:
  - MELD skor niži od 18.50
  - CTP crea II skor niži od 11.50.
5. Najsigurniji pokazatelj prisustva jedne ili više komplikacija terminalne ciroze je CTP skor ranga C.
6. Nijedan od poređenih prognostičkih skorova ne može se koristiti kao predviđajući u odnosu na epizodu krvarenja iz varikoziteta jednjaka.
7. Najbolji pokazatelji jednogmesečnog preživljavanja nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka su:
  - CTP skor niži od 10.50
  - CTP crea I skor niži od 10.50
  - CTP crea II skor niži od 11.50
8. Nijedan od poređenih skorova nije dobar prognostički marker tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja u pacijenata nakon epizode krvarenja iz varikoziteta jednjaka.
9. Najbolji pokazatelj rizika od nastanka hepatorenalnog sindroma je integrated MELD skor.
10. Najbolji prediktori preživljavanja u jednogmesečnom, tromesečnom i šestomesečnom praćenju pacijenata nakon hospitalizacije zbog hepatorenalnog sindroma su:
  - MELD skor niži od 23.50
  - MESO indeks niže od 18.50.
11. Najbolji prediktori smrtnog ishoda u pacijenata sa spontanom bakterijskim peritonitisom su:
  - CTP skor viši od 10.50
  - CTP crea I skor viši od 10.50
  - CTP crea II skor viši od 11.50.
12. Najbolji dijagnostički marker pojave hepatske kome je CTP skor.
13. Najbolji pokazatelj jednogmesečnog, tromesečnog i šestomesečnog preživljavanja u pacijenata sa hepatskom komom je:
  - integrated MELD skor niži od 40.50.

14. Novi prognostički skorovi, nastali remodelovanjem bazičnih, doprinose poboljšanju predviđanja prognoze u pacijenata sa analiziranim komplikacijama.
15. Testirani prognostički skorovi mogu se upotrebiti u preciznijem selektovanju prioriternog recipijenta na listi za transplantaciju jetre, što doprinosi smanjenju mortaliteta na listi.

#### **IV Ocena naučnog doprinosa doktorske disertacije**

Urađena doktorska disertacija predstavlja originalni naučno-istraživački rad kandidata sa značajnim doprinosom u oblasti hepatologije. Dobijeni rezultati su tema aktuelnih istraživanja u predviđanju prognoze pacijenata sa terminalnom cirozom. Doprinos ovog istraživanja je u mogućnosti uključivanja novih prognostičkih skorova u praćenje pacijenata sa terminalnom cirozom jetre i popravljnje statusa pacijenata na listi za transplantaciju jetre, čime bi se smanjio mortalitet na listi potencijalnih recipijenata.

#### **ZAKLJUČAK:**

Doktorska disertacija je uspešno realizovana u skladu sa postavljenim ciljevima istraživanja. Dobijeni rezultati su pregledno prikazani tako da daju odgovore na postavljene ciljeve istraživanja. Korišćena je aktuelna literatura iz oblasti hepatologije, kako u pregledu literature, tako i u diskutovanju dobijenih rezultata. Komisija u navedenom sastavu pozitivno ocenjuje i prihvata doktorsku disertaciju kandidata, dr Mirjane Radisavljević pod naslovom: „Komparacija prognostičkih skorova u odnosu na ishod kod pacijenata sa terminalnim stadijumom hroničnog oboljenja jetre,,.

Prof. Dr Aleksandar Nagorni, predsednik, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu.

Prof. Dr Goran Bjelaković, mentor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu.

Doc. Dr Jasna Jović, član sa Medicinskog fakulteta VMA, Univerziteta Odbrane Beograd.

Prof. Dr Miroslav Stojanović, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu.

Prof. Dr Biljana Radovanović Dinić, član, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu.