

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**  
**УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ – ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА**

**Комисији за последипломску наставу – докторске студије**

Наставно-научно веће Фармацеутског факултета, на седници одржаној 07.05.2020. године, именовало је Комисију за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата дипл. фарм. Милице Ћулафић, под насловом: *„Значај биохемијских параметара у диференцијацији нелкохолног стеатохепатитиса и процена исхода терапије и адхеренце, при примени метформина и пентоксифилина“*.

На основу приложене дисертације, Комисија у саставу:

- Др sc. Сандра Везмар Ковачевић, ментор рада, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
- Др sc. Ђорђе Ћулафић, ментор рада, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет; Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Клинички центар Србије
- Др sc. Бранислава Миљковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
- Др sc. Виолета Допсај, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
- Др sc. Драган Томић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет; Ургентни центар, Клинички центар Србије

подноси следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

## A. САДРЖАЈ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Докторска дисертација кандидата дипломираног фармацеута Милице Ђулафић под насловом: „Значај биохемијских параметара у диференцијацији неалкохолног стеатохепатитиса и процена исхода терапије и адхеренце, при примени метформина и пентоксифилина“, написана је на 147 страна формата А4, фонтом *Book Antiqua*, величине фонта 12, проред 1 ред. Садржи 40 слика, 50 табела, 389 литературних навода и 3 прилога. У дисертацији се наводе следећа поглавља: увод (38 страна), циљеви истраживања (1 страна), методологија (12 страна), резултати (46 страна), дискусија (17 страна), закључак (1 страна) и литература (32 стране). На почетку се налази сажетак рукописа на српском и енглеском језику, а на крају прилози (укупно 3), кратка биографија кандидата, изјаве о ауторству, истоветности штампане са електронском верзијом, те изјава о коришћењу докторске дисертације.

У *уводном делу* тезе детаљно су обрађени следећи аспекти: појмови неалкохолна масна болест јетре (*NAFLD*) и неалкохолни стеатохепатитис (*NASH*), преваленца и инциденца, фактори ризика за настанак ове болести, патогенеза почев од метаболизма липида, инсулинске резистенције, хепатоцелуларног оштећења преко улоге антиоксиданаса, интестиналне микробиоте, гвожђа, жучних киселина, лептина и адипонектина до лекова који могу изазвати *NAFLD*; описана је инвазивна и неинвазивна дијагностика, представљени терапијски модалитети укључујући баријатријску хирургију и трансплантацију јетре као и фармакотерапију, затим следи део о праћењу исхода терапије и адхеренце.

*Циљеви истраживања* су јасно дефинисани и подразумевају: идентификацију параметара који се могу користити као индекс у диференцијацији пацијената са симплексом стеатозом од пацијената са *NASH*-ом, процену ефикасности комбиноване терапије метформином и пентоксифилином у *NASH*-у на основу праћења биохемијских параметара, процену безбедности испитиване терапије праћењем нежељених реакција на лекове и процену степена адхеренце применом валидираних упитника.

У трећем поглављу описана је *методологија* истраживачког рада. Подобност за укључивање у студију разматрана је на основу медицинске историје, клиничког прегледа, биохемијских параметара и ултразвучног налаза. Критеријуми за искључивање су јасно дефинисани. Све биопсије јетре учињене су након детаљне неинвазивне клиничке евалуације пацијента. Извршена су антропометријска мерења и мерења крвног притиска. Забележене су социо-демографске карактеристике пацијената, информације о

стилу живота, као и подаци о коморбидитетима. Пацијенти су попуњавали и општи упитник – „Мишљење о лековима“ – *Beliefs about Medicines (BMQ) general* (Horne and Weinman, 1999), како би се испитала потенцијална повезаност ставова које пацијенти имају о лековима са степеном адхеренце. Адхеренца је процењивана применом два упитника – *Morisky* скале од четири питања (*MMAS-4*) и поједностављеног упитника за процену адхеренце (*SMAQ*). Безбедност терапије је разматрана прикупљањем информација о нежељеним реакцијама на лекове. Узорци за анализу крви прикупљени су на почетку истраживања од свих пацијената, односно пре сваког контролног прегледа код *NASH* пацијената са намером да се прати: комплетна крвна слика, фактори инфламације, ензими хепатоцелуларне некрозе и индукције холестатске синтезе, липидни статус, билирубин, укупни протеини, албумин, уреа, креатинин, мокраћна киселина, серумско гвожђе, феритин и инсулин. Израчунат је клиренс креатинина и процењена инсулинска резистенција. Додатно, одређивани су фактори оксидативног стреса, витамин Е, интерлеукин-6, витамин Б12, фолат, хомоцистеин, хијалуронска киселина. Статистичка анализа података је извршена на Катедри за фармакокинетику и клиничку фармацију, Фармацеутског факултета у Београду, применом *SPSS® 17.0 for Windows* (*SPSSInc., Chicago, IL*).

*Резултати* су представљени кроз 37 табела и 37 слика у оквиру подпоглавља у складу са фазама истраживања. У првом делу приказани су дескриптивни подаци, затим је представљен модел за диференцијацију *NASH*-а од *NAFL*-а који се састоји од четири параметра чинећи акроним HUFА (**H**ОМА-**I**R (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*)), мокраћна киселина у серуму (*serum uric acid – SUA*), феритин – *Ferritin*, Аланин аминотрансфераза (*ALT*). Други део резултата односи се на биохемијске параметре који су описивали ефикасност и безбедност комбиноване терапије пентоксифилином и метформином у *NASH* кохорти. У трећем делу резултата могу се видети подаци о степену адхеренце у испитиваним кохортама.

У *дискусији* докторске дисертације извршена је упоредна анализа добијених резултата са до сада објављеним студијама као и са освртом на тренутно важеће европске и америчке водиче.

*Закључак* је изведен из добијених резултата, одговоривши на постављене циљеве тезе.

Поглавље *литература* садржи 390 литературних навода цитираних у докторској дисертацији, наведених харвардским стилем.

## Б. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Укупан број пацијената укључених у студију био је 148. Од тог броја кохорту са неалкохолном масном јетром је чинило 115 пацијената (од којих је код 33 пацијента симплекс стеатоза потврђена биопсијом). *NASH* кохорту су чинила 33 пацијента са дијагнозом биопсијом потврђеном.

У првом делу истраживања извођени су предиктивни фактори за развој *NASH*-а. Креиран је модел који је укључио четири варијабле идентификоване као статистички значајне: *HOMA-IR*, мокраћну киселину, феритин и *ALT*. Вероватноћа да се ради о *NASH*-у била је највећа када су постигнуте следеће граничне вредности извођених параметара: *HOMA-IR* > 2,5, мокраћна киселина > 380  $\mu\text{mol/L}$ , феритин > 100  $\mu\text{g/L}$ , *ALT* > 45 U/L. Финални модел назван је *HUFA* индекс и представља акроним од параметара који су у њега укључени (*HOMA-IR*), мокраћна киселина у серуму (*SUA*), феритин – (*Ferritin*), Аланин аминотрансфераза (*ALT*). Забележена је већа површина испод оперативне криве (0,94) за предложени модел, потврђујући сензитивност (70,3%), специфичност (95,1%), позитивну предиктивну вредност (83,1%) и негативну предиктивну вредност (90,0%) за детекцију *NASH*-а.

У другој фази истраживања у коју су укључени пацијенти којима је дијагноза потврђена биопсијом јетре (33 *NASH* пацијента и 30 пацијената са стеатозом симплекс) тежило се процени ефикасности и безбедности комбиноване терапије метформином и пентоксифилином у *NASH* кохорти, док је група симплекс стеатоза служила као контролна. Терапија је спроведена у трајању од 6 месеци. Након испитиваног периода, дошло је до смањења вредности медијане мокраћне киселине у серуму за 51  $\mu\text{mol/L}$ , серумски калцијум је снижен за 0,27  $\text{mmol/L}$ , концентрација магнезијума је показала пораст за 0,11  $\text{mmol/L}$ . Побољшана је инсулинска резистенција констатована кроз смањење *HOMA-IR* за 1,3. Када се посматрају ензими јетре, забележено је значајно смањење медијане *ALT* за 24,0 IU/L, *AST* за 9,1 IU/L и *GGT* за 10,8 IU/L.

Трећи део истраживања подразумевао је процену адхеренце свих пацијената укључених у интервентну групу (n=33), као и пацијената са симплекс стеатозом који су у терапији имали два или више лекова за терапију коморбидитета (n=69). Ако се примени дихотомни опис степена адхеренце *Morisky* скалом, тада је сваки други пацијент у групи симплекс стеатоза адхерентан (58%), док је висок степен адхеренце уочен код 85% пацијената са дијагнозом *NASH*-а. Идентификован је нижи степен адхеренце у поређењу

са *Morisky* скалом када је примењена *SMAQ* скала у контролној (42,3% адхерентних) и интервентној групи (76,2% адхерентних). Када су анализирани подаци о ставовима пацијената о лековима применом *BMQ* упитника, детектован је негативан став у обе испитиване кохорте, односно пацијенти су били уверења да се лекови генерално прекомерно користе и да су штетни. Пацијенти су пријављивали нежељене реакције током примене испитиване терапије метформин/пентоксифилин које су биле описане као благе у манифестацији и пролазне. Последишно, сви пацијенти укључени у интервентну групу су примењивали комбиновану терапију предложеним режимом у трајању од 24 недеље.

Поред наведених кључних резултата докторске дисертације, у овом поглављу приказана је анализа преко 50 различитих параметара по пацијенту, чиме се стиче детаљан увид у карактеристике испитиване популације те добијају подаци о ефикасности и безбедности примењене терапије.

## **В. УПОРЕДНА АНАЛИЗА РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ СА ПОДАЦИМА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ**

С обзиром на сложеност патогенезе *NASH*-а, врло је јасно да различити механизми играју улогу у развоју болести укључујући и оксидативни стрес, инсулинску резистенцију и системску инфламацију. Правовремено откривање оштећења јетре код пацијената са *NAFLD*-ом постаје медицински изазов данашњице, имајући на уму епидемијске размере гојзности и дијабетеса. Овде су издвојени најзначајнији резултати дисертације.

Познато је да више вредности *HOMA-IR* представљају независни клинички предиктор *NASH*-а. Аутори недавно објављене мултицентричне студије у Јапану међу *NAFLD* пацијентима истичу да је инсулинска резистенција у корелацији за озбиљношћу хистолошког оштећења јетре (*Kessoku et al., 2015*). Предложене су различите вредности за *HOMA-IR* као граничне у смислу указивања на инсулинску резистенцију. У студији објављеној од стране *Shimada et al.* (*Shimada et al., 2007*), али различито у односу на налазе *Dixon et al.* (*Dixon et al., 2003*). Резултати презентовани у овој тези указују да све вредности *HOMA-IR* које су једнаке или веће од 2,5 указују на инсулинску резистенцију. Управо ова гранична вредност захтева даље истраживање пацијената са стеатозом у правцу *NASH*-а. Један од хипотетичких механизма у патогенези *NAFLD* (осим

претходно поменутих) је индукција дисфункције ендотела као последица хиперурикемије. Велика опсервациона студија спроведена у Сједињеним Америчким Државама открива корелацију хиперурикемије са степеном оштећења јетре у *NAFLD* (Sirota et al., 2013). У студији Sertoglu et al. се наводи да је хиперурикемија уобичајен налаз код пацијената мушког пола са *NAFLD*, и независно повезан са раним стадијумом *NASH*-а (Sertoglu et al., 2014). Резултати ове студије сугеришу да је вредност мокраћне киселине у серуму изнад 380  $\mu\text{mol/L}$  независни предиктивни фактор у детекцији *NASH*-а. У прилог овом налазу сведочи и опсервација о повећаној концентрацији албумина и сулфхидрилних група, апострофирајући значај оксидативног стреса индукованог хиперурикемијом у патогенези *NASH*-а. Наиме, албумин је примарни извор редукованих сулфхидрилних група које су препознате као потентни елиминатори реактивног кисеоника и азотних једињења (Quinlan et al., 1998). Феритин је већ укључен у *NASH* предиктивни модел других аутора (Sumida et al., 2011), али су предложене више граничне вредности за предикцију *NASH*-а. Резултати овог истраживања су у супротности са овим наводима, док су слични резултатима Polyzos et al. 2012 (Polyzos, 2012). Међутим, и даље није у потпуности разјашњено да ли је повишен ниво серумског феритина последица системске инфламације (за шта постоји све мање доказа) или маркер прекомерног оптерећења гвожђем код пацијената са *NAFL* (Beaton et al., 2014). Код пацијента са *NAFL*-ом и хиперферитинемом у присуству поремећеног хепатограма, евакуација гвожђа флеботомијом доводи до значајнијег побољшања хистолошке слике у односу на изоловану примену измена у стилу живота (Valenti et al., 2014). Није неочекивано да се *ALT* издвојио као саставна компонента финалног предиктивног модела иако није идеалан биомаркер за разликовање *NAFL* од *NASH*-а. Показано је да су повишене вредности *ALT* у директној вези са порастом ризика за настанак *NASH*-а (Angulo et al., 2007). Указано је и на значајно мању инциденцу *NASH*-а код пацијената са нормалним вредностима *ALT* у поређењу са популацијом која има повишене вредности *ALT* (Verma et al., 2013). Испоставило се да резултати овог истраживања подржавају управо такву тврдњу. Пораст *ALT* обично иницира детаљнију дијагностику.

До данас су предложени различити дијагностички панели за диференцијацију *NASH*-а од симплекс стеатозе. У литератури се често наводи *NAFLD* дијагностички панел који обухвата 5 карактеристика/параметара (пол, *BMI*, дијабетес, триглицериде и фрагменте цитокератина-18 (*CK-18*)) (Younossi et al., 2011) и показује бољи предиктивни значај за *NASH* у поређењу са *NASH* панелом који користи три биомаркера (*CK-18*, адипонектин и резистин) (Yilmaz et al., 2008). Оба панела дају добре резултате у погледу

*AUROC* која износи 0,81 за *NAFLD* дијагностички панел и 0,73 за *NASH*. *CK-18* фрагменти осим тога што имају структурну улогу у обезбеђивању стабилности хепатоцита, истовремено делују као мете за токсични стрес индукујући апоптозу/некрозу ткива. Следећи панел са добрим резултатом у предикцији *NASH*-а, *NAFIC scoring* систем, базиран је на три параметра (феритин, инсулин и тип IV колаген 7S), показао се бољим у односу на неколико других претходно предложених панела (*Sumida et al., 2011*). Статистички значајна корелација *HUFA* индекса уочена је са *NAS* скором, предложеним у овом истраживању. Међутим, није детектована значајна корелација са посматраним параметрима и стадијумом фиброзе. Сходно томе, биохемијски параметри који чине *HUFA* индекс иако не говоре о стадијуму фиброзе, могу бити параметри за рану детекцију некроинфламације у *NAFLD*-у.

Резултати истраживања подржавају важност четири варијабле у разликовању *NASH*-а од симплекс стеатозе: *HOMA-IR*, мокраћне киселине у серуму (*SUA*), феритина (*Ferritin*) и *ALT*. Посматрајући однос вероватноћа уочава се одређен пораст у вероватноћи настанка *NASH*-а за сваку јединицу раста у вредностима параметара (у опсегу од 1% до 26%). Наиме, ако се узме у обзир опсег посматраних параметара, пораст вредности мокраћне киселине и феритина за 50 јединица, односно пораст *ALT* за 10 јединица, вероватноћа за предикцију *NASH*-а добија већи клинички значај. Додатно, на основу директне компарације, модел се показао као врло добар ако се узме у обзир *AUROC* 0,94. Документоване су релативно добра сензитивност од 70,3%, одлична специфичност од 95,1%, и значајне вредности за позитивну и негативну предикцију од 83,1% и 90,0%. Када се примене сви критеријуми за искључивање, а пацијент показује следећу слику: *HOMA* изнад 2,5, мокраћна киселина већа од 380  $\mu\text{mol/L}$ , феритин изнад 100  $\mu\text{g/L}$  и *ALT* већи од 45 U/L, требало би детаљније размотрити присуство *NASH*-а. Важно је размотрити цену поступка за идентификацију стадијума *NAFLD*-а, нарочито у земљама са ограниченим ресурсима, обезбеђујући нове процедуре/параметре које здравствени систем може приуштити и подржати. Објављена је и студија која је процењује однос цена-корисност за *NASH screening*, уз закључак да биопсија јетре није исплатива у погледу цена-ефикасност (*Zhang et al., 2015*). Такође је битно имати на уму да се биопсија јетре као инвазивна процедура не препоручује свим пацијентима. Предложени дијагностички индекс би требало тестирати и валидирати под различитим условима у различитим кохортама, а могуће га је једноставно применити у свакодневној клиничкој пракси без додатног утрешка времена и без нових трошкова.

У другом делу дисертације анализирани су исходи комбиноване терапије метформином и пентоксифилином у *NASH* кохорти. Када се примењују пентоксифилин и метформин примењују као монотерапија показано је да имају позитиван ефекат у *NASH*-у (*Du et al., 2014, Li et al., 2013*). Имајући на уму мултифакторијалну природу *NAFLD/NASH*-а, један од циљева овог истраживања био је да се испита комбиновани ефекат лекова. Колико је до сада познато, ни једна студија која је испитивала комбиновану терапију поменутих лековима, није објављена. Резултати истраживања указују на значајно побољшање биохемијских параметара код пацијената са биопсијом потврђеним *NASH*-ом, чак и након три месеца терапије. Установљен је тренд побољшања посматраних параметара и након шест месеци, уз толерабилне и благе нежељене реакције на лек (НПЈ). *NASH* група третирана лековима показала је веома сличан профил за већину испитиваних параметара након шест месеци, компарабилан са *NAFL* контролном групом.

Серумске концентрације мокраћне киселине су редуковане по завршетку терапије. Објашњење се може наћи у деловању пентоксифилина, чиме се умањује оштећење јетре механизмом сугерисаним у новијој студији (*Bektas et al., 2016*). Поред тога, сматра се да пентоксифилин делује позитивно инотропно на срчани мишић те побољшава хепатичку перфузију и проток крви кроз интестинум (*Ribeiro et al., 2013*). Хипотеза је и да метформин доприноси овом ефекту снижавања серумске концентрације мокраћне киселине кроз смањење инсулинске резистенције, јер је примећена значајно нижа вредност *HOMA-IR* након комбиноване терапије.

У *NASH* кохорти су забележене ниже вредности магнезијума, а недавно је показано да је низак ниво магнезијума независно повезан са *NASH* –ом (*Eshraghian et al., 2018*). Докази указују на обрнуто пропорционалан однос између инсулинске резистенције и уноса магнезијума, нарочито код испитаника са прекомерном ТМ (*Cahill et al., 2013*). Након метформин/пентоксифилин терапије дошло је до повећања серумског магнезијума у *NASH* кохорти. Магнезијум игра значајну улогу у хомеостази инсулина. Могуће је да се објашњење повећања магнезијума након терапије, односи управо на инсулинску резистенцију. Очекивано је да ће смањење инсулинске резистенције подићи ниво магнезијума. Овај ефекат лежи у основи механизма дејства метформина. Последице, такав резултат у смислу повећања магнезијума са метформин/пентоксифилин терапијом, даје ново светло о потенцијалној користи ових лекова.



Када се посматрају нивои калцијума, показано је да повећана концентрација овог електролита заједно са фосфором, значајно корелише са *NAFLD*-ом (*Shin et al., 2015*). Резултати у *NASH* кохорти подржавају ову тврдњу, јер су установљене базично више вредности калцијума. Међутим, значајно ниже вредности калцијума су постигнуте након 6 месеци примене испитиване терапије. Вероватно је дошло до поновног успостављања баланса између јона, опет путем побољшања инсулинске резистенције.

У складу са претходним студијама које су испитивале ефекат терапије метформином (*Idilman et al., 2008, Krakoff et al., 2010, Mazza et al., 2012*), и у интервентној групи овог истраживања је идентификовано значајно побољшање хепатограма кроз смањење *ALT*, *AST* и *GGT* након шестомесечне терапије. Поред добро документованих ефеката метформина на јетрене ензиме, пентоксифилин такође може имати утицаја на побољшање хепатограма, потврђујући резултате објављене у истраживању *Van Wagner et al. (Van Wagner et al., 2011)*.

Иако ограничено мањим бројем испитаника, истраживање ипак успева да укаже на нови аспект примене добро познатих и лако доступних лекова у условима ограниченог здравственог фонда. Истовремено са ишчекивањем нових открића базираних на фармакогеномици који ће продрети у срж болести и омогућити индивидуалну терапију *NASH*-а, уз стил живота прилагођен за сваког пацијента понаособ (*Lorbek et al., 2016*), лекови који делују до сада објашњеним механизмима, као што су метформин и пентоксифилин, пружају могућу терапијску опцију.

У трећем делу дисертације проучаван је степен адхеренце у испитиваној популацији. У литератури је документовано да степен адхеренце код пацијената на хроничној терапији варира у широком опсегу од 23% до 86% (*Schlenk et al., 2004*). У просеку је уочено да је тек сваки други пацијент на хроничној терапији адхерентан (*Unni and Shiyanbola, 2016*). Општеприхваћено становиште је да се степен адхеренце  $\geq 80\%$  сматра прихватљивим и углавном представља граничну вредност, нарочито у студијама где се процењује ефикасност односно безбедност терапије (*Wei et al., 2002*). Степен адхеренце  $\geq 90\%$  ретко се очекује осим код пацијената на антиретровиралној терапији за хумани имунодефицијентни вирус као предуслов постизања виралне супресије (*Altice et al., 2019*). Код пацијената након трансплантације органа за које је такође својствен висок степен адхеренце, показан је тренд опадања са временом са 95% на 80% (*Villeneuve et al., 2020*). Неадхеренца представља огроман проблем здравственог система директно повезан са повећаним морбидитетом и морталитетом уз трошак који на годишњем нивоу

у Сједињеним Америчким Државама износи између 100 и 300 милијарди долара (*Bosworth et al., 2011*).

Резултат који говори да је сваки други пацијент препознат као адхерентан у контролној групи није изненађујућ, јер прати претходно објављена истраживања за пацијенте на хроничној терапији (*Brown and Bussell, 2011, Costa et al., 2015*). Интересантан је и податак да су највише адхерентни пацијенти у старосној пензији, затим незапослени, а само трећина стално запослених пацијената показује задовољавајућу адхеренцу. Применом *MMAS-4* и *SMAQ* скале показано је да су *NASH* пацијенти били адхерентни у високом проценту. Упркос негативним ставовима о лековима/терапији, који су били слични ставовима *NAFL* групе, ефикасност терапије је постигнута придржавањем прописаном режиму дозирања. Резултат се може објаснити сталним медицинским надзором али и континуираним праћењем пацијената од стране клиничког фармацеута. Спровођење структурираног саветовања о болести/лековима, правовремена евалуација и идентификација актуелних и потенцијалних терапијских проблема који могу утицати на адхеренцу, континуирана едукација са препорукама за правовремено решавање НРЛ, несумњиво доводе до бољих исхода лечења.

Занимљива је и студија спроведена у Шведској у којој није показана разлика међу половима у степену адхеренце (као ни у овом истраживању), али су идентификовани различити разлози за неадхеренцу: код мушкараца је наведено заборављање, а код жена НРЛ. Стога је неопходно стратегију побољшања адхеренце у циљу постизања жељених исхода терапије прилагодити и овој чињеници (*Sundbom and Bingefors, 2012*). Студија спроведена у Кини на три различите групе пацијената (са дијабетесом, реуматоидним артритисом и можданим ударом) закључује да је *BMQ* користан за процену адхеренце те да је управо овај упитник (општи и специфични) вредело применити у сврху препознавања пацијената који су у ризику од ниског степена адхеренце (*Wei et al., 2017*). Резултати овог истраживања говоре о генерално негативном ставу пацијената према терапији.

Имајући на уму повезаност ставова пацијената у погледу лекова и степена адхеренце, ова процена може пружити корисне информације пре увођења терапије (*Gatt et al., 2017*). *Unni et al.* су истраживали како се степен адхеренце и уверења пацијената о лековима мењају у току посматраног периода од две године, применом *MMAS-4* и *BMQ*. Закључено је да је правовремена интервенција и саветовање о уверењима на почетку терапије есенцијална за побољшање степена адхеренце (*Unni and Shiyanbola, 2016*). У

литератури се наводи да је неопходно пружити потпору у смислу теоријске подлоге која се тиче свих аспеката адхеренце, укључујући уверења о лековима и искуства о узимању лекова, на самом почетку увођења терапије (*Petrilla et al., 2005, Ruppap et al., 2008, van Dulmen et al., 2008*). У складу са поменутиим сазнањима, интервентна кохорта која је изложена теоријској основи о испитиваној терапији, показала је висок ниво адхеренце од 85%, за разлику од контролне групе без теоријске подршке у којој је идентификовано само 58% адхерентних пацијената (*MMAS-4*).

Све док званично одобрена терапија не постане доступна у здравственим системима као стандард у лечењу пацијената са *NASH*-ом, кључно је имати доказе о тренутно расположивим терапијским опцијама. Корисно је размотрити неинвазивне приступе који могу умањити потребу за биопсијом јетре. Међународни водичи дају смернице за лечење *NAFLD/NASH*. Ипак, ове препоруке би требало размотрити у светлу разлика у генетици и факторима средине. Одговор би требало пронаћи у прилагођавању локалним условима разматрајући карактеристике популације у односу на порекло и исхрану базирану на геному у сврху превенције гојазности и *NASH*-а (*Roman et al., 2015*).

## Литература

- Altice, F., Evuarherhe, O., Shina, S., Carter, G. & Beaubrun, A. C. 2019. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*, 13, 475-490.
- Angulo, P., Hui, J. M., Marchesini, G., Bugianesi, E., George, J., Farrell, G. C., Enders, F., Saksena, S., Burt, A. D., Bida, J. P., Lindor, K., Sanderson, S. O., Lenzi, M., Adams, L. A., Kench, J., Therneau, T. M. & Day, C. P. 2007. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45, 846-54.
- Beaton, M. D., Chakrabarti, S. & Adams, P. C. 2014. Inflammation is not the cause of an elevated serum ferritin in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*, 13, 353-6.
- Bektas, S., Karakaya, K., Can, M., Bahadir, B., Guven, B., Erdogan, N. & Ozdamar, S. O. 2016. The effects of tadalafil and pentoxifylline on apoptosis and nitric oxide synthase in liver ischemia/reperfusion injury. *Kaohsiung J Med Sci*, 32, 339-47.
- Bosworth, H. B., Granger, B. B., Mendys, P., Brindis, R., Burkholder, R., Czajkowski, S. M., Daniel, J. G., Ekman, I., Ho, M., Johnson, M., Kimmel, S. E., Liu, L. Z., Musaus, J., Shrank, W. H., Whalley Buono, E., Weiss, K. & Granger, C. B. 2011. Medication adherence: a call for action. *Am Heart J*, 162, 412-24.
- Brown, M. T. & Bussell, J. K. 2011. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*, 86, 304-14.
- Cahill, F., Shahidi, M., Shea, J., Wadden, D., Gulliver, W., Randell, E., Vasdev, S. & Sun, G. 2013. High dietary magnesium intake is associated with low insulin resistance in the Newfoundland population. *PLoS One*, 8, e58278.
- Costa, E., Giardini, A., Savin, M., Menditto, E., Lehane, E., Laosa, O., Pecorelli, S., Monaco, A. & Marengoni, A. 2015. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*, 9, 1303-14.
- Dixon, J. B., Dixon, A. F. & O'brien, P. E. 2003. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. Homeostatic model assessment. *Diabet Med*, 20, 127-34.
- Du, J., Ma, Y. Y., Yu, C. H. & Li, Y. M. 2014. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*, 20, 569-77.
- Eshraghian, A., Nikeghbalian, S., Geramizadeh, B. & Malek-Hosseini, S. A. 2018. Serum magnesium concentration is independently associated with non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis. *United European Gastroenterol J*, 6, 97-103.
- Gatt, I., West, L. M., Calleja, N., Briffa, C. & Cordina, M. 2017. Psychometric properties of the Belief about Medicines Questionnaire (BMQ) in the Maltese language. *Pharm Pract (Granada)*, 15, 886.
- Horne, R. & Weinman, J. 1999. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*, 47, 555-67.
- Idilman, R., Mizrak, D., Corapcioglu, D., Bektas, M., Doganay, B., Sayki, M., Coban, S., Erden, E., Soykan, I., Emral, R., Uysal, A. R. & Ozden, A. 2008. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 28, 200-8.
- Kessoku, T., Yoneda, M., Sumida, Y., Eguchi, Y., Fujii, H., Hyogo, H., Ono, M., Kawaguchi, T., Nakajima, A. & Japan Study Group Of, N. 2015. Insulin resistance correlated with the severity of liver histology in Japanese NAFLD patients: a multicenter retrospective study. *J Clin Gastroenterol*, 49, 169-70.
- Krakoff, J., Clark, J. M., Crandall, J. P., Wilson, C., Molitch, M. E., Brancati, F. L., Edelstein, S. L., Knowler, W. C. & Diabetes Prevention Program Research, G. 2010. Effects of metformin and weight loss on serum alanine aminotransferase activity in the diabetes prevention program. *Obesity (Silver Spring)*, 18, 1762-7.
- Li, Y., Liu, L., Wang, B., Wang, J. & Chen, D. 2013. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep*, 1, 57-64.

- Lorbek, G., Urlep, Z. & Rozman, D. 2016. Pharmacogenomic and personalized approaches to tackle nonalcoholic fatty liver disease. *Pharmacogenomics*, 17, 1273-1288.
- Mazza, A., Fruci, B., Garinis, G. A., Giuliano, S., Malaguarnera, R. & Belfiore, A. 2012. The role of metformin in the management of NAFLD. *Exp Diabetes Res*, 2012, 716404.
- Petrilla, A. A., Benner, J. S., Battleman, D. S., Tierce, J. C. & Hazard, E. H. 2005. Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract*, 59, 1441-51.
- Polyzos, S. 2012. Serum Ferritin in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Evaluation of Ferritin to Adiponectin Ratio and Ferritin by Homeostatic Model of Assessment Insulin Resistance Product as Non-Invasive Markers. *ImmunoGastroenterology*, 1, 119.
- Quinlan, G. J., Margaron, M. P., Mumby, S., Evans, T. W. & Gutteridge, J. M. 1998. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci (Lond)*, 95, 459-65.
- Ribeiro, E. A., Poli-De-Figueiredo, L. F., Vincenzi, R., Galvao, F. H., Margarido, N., Rocha, E. S. M. & Cruz, R. J., Jr. 2013. Intraportal versus Systemic Pentoxifylline Infusion after Normothermic Liver Ischemia: Effects on Regional Blood Flow Redistribution and Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury. *HPB Surg*, 2013, 689835.
- Roman, S., Ojeda-Granados, C., Ramos-Lopez, O. & Panduro, A. 2015. Genome-based nutrition: an intervention strategy for the prevention and treatment of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 21, 3449-61.
- Ruppar, T. M., Conn, V. S. & Russell, C. L. 2008. Medication adherence interventions for older adults: literature review. *Res Theory Nurs Pract*, 22, 114-47.
- Schlenk, E. A., Dunbar-Jacob, J. & Engberg, S. 2004. Medication non-adherence among older adults: a review of strategies and interventions for improvement. *J Gerontol Nurs*, 30, 33-43.
- Sertoglu, E., Ercin, C. N., Celebi, G., Gurel, H., Kayadibi, H., Genc, H., Kara, M. & Dogru, T. 2014. The relationship of serum uric acid with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Biochem*, 47, 383-8.
- Shimada, M., Kawahara, H., Ozaki, K., Fukura, M., Yano, H., Tsuchishima, M., Tsutsumi, M. & Takase, S. 2007. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 102, 1931-8.
- Shin, J. Y., Kim, M. J., Kim, E. S., Mo, E. Y., Moon, S. D., Han, J. H. & Cha, B. Y. 2015. Association between serum calcium and phosphorus concentrations with non-alcoholic fatty liver disease in Korean population. *J Gastroenterol Hepatol*, 30, 733-41.
- Sirota, J. C., Mcfann, K., Targher, G., Johnson, R. J., Chonchol, M. & Jalal, D. I. 2013. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*, 62, 392-9.
- Sumida, Y., Yoneda, M., Hyogo, H., Yamaguchi, K., Ono, M., Fujii, H., Eguchi, Y., Suzuki, Y., Imai, S., Kanemasa, K., Fujita, K., Chayama, K., Yasui, K., Saibara, T., Kawada, N., Fujimoto, K., Kohgo, Y., Okanoue, T. & Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, D. 2011. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 46, 257-68.
- Sundbom, L. & Bingefors, K. 2012. Women and men report different behaviours in, and reasons for medication non-adherence: a nationwide Swedish survey *Pharmacy Practice*, 10, 207-221.
- Unni, E. & Shiyanbola, O. O. 2016. Clustering medication adherence behavior based on beliefs in medicines and illness perceptions in patients taking asthma maintenance medications. *Curr Med Res Opin*, 32, 113-21.
- Valenti, L., Fracanzani, A. L., Dongiovanni, P., Roviola, S., Rametta, R., Fatta, E., Pulixi, E. A., Maggioni, M. & Fargion, S. 2014. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*, 20, 3002-10.
- Van Dulmen, S., Sluijs, E., Van Dijk, L., De Ridder, D., Heerdink, R., Bensing, J. & International Expert Forum on Patient, A. 2008. Furthering patient adherence: a position paper of the

- international expert forum on patient adherence based on an internet forum discussion. *BMC Health Serv Res*, 8, 47.
- Van Wagner, L. B., Koppe, S. W., Brunt, E. M., Gottstein, J., Gardikiotes, K., Green, R. M. & Rinella, M. E. 2011. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol*, 10, 277-86.
- Verma, S., Jensen, D., Hart, J. & Mohanty, S. R. 2013. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*, 33, 1398-405.
- Villeneuve, C., Rousseau, A., Rerolle, J. P., Couzi, L., Kamar, N., Essig, M., Etienne, I., Westeel, P. F., Buchler, M., Esposito, L., Thierry, A., Marquet, P. & Monchaud, C. 2020. Adherence profiles in kidney transplant patients: Causes and consequences. *Patient Educ Couns*, 103, 189-198.
- Wei, L., Champman, S., Li, X., Li, X., Li, S., Chen, R., Bo, N., Chater, A. & Horne, R. 2017. Beliefs about medicines and non-adherence in patients with stroke, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in China. *BMJ Open*, 7, e017293.
- Wei, L., Wang, J., Thompson, P., Wong, S., Struthers, A. D. & Macdonald, T. M. 2002. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart*, 88, 229-33.
- Yilmaz, Y., Ulukaya, E. & Dolar, E. 2008. A "biomarker biopsy" for the diagnosis of NASH: promises from CK-18 fragments. *Obes Surg*, 18, 1507-8; author reply 1509-10.
- Younossi, Z. M., Page, S., Rafiq, N., Birerdinc, A., Stepanova, M., Hossain, N., Afendy, A., Younoszai, Z., Goodman, Z. & Baranova, A. 2011. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis. *Obes Surg*, 21, 431-9.
- Zhang, E., Wartelle-Bladou, C., Lepanto, L., Lachaine, J., Cloutier, G. & Tang, A. 2015. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *Eur Radiol*, 25, 3282-94.

## **Г. ОБЈАВЉЕНИ И САОПШТЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ САСТАВНИ ДЕО ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Резултати добијени у оквиру докторске дисертације до сада су објављени у два рада у часописима на *SCI* листи (један рад категорије M22 и један рад категорије M23), као и у облику саопштења на међународним (три саопштења) и домаћим (једно саопштење) научним скуповима штампаним у изводу. Подаци о публикованим радовима дати су у наставку.

### **Истакнути међународни часопис (M22):**

- **Ćulafić M**, Vezmar Kovačević S, Dopsaj V, Štulić M, Vlaisavljević Z, Miljković B, Ćulafić Đ. A simple index for Nonalcoholic Steatohepatitis-HUFA-Based on routinely performed blood tests. *Medicina* 2019. 55(6), 243.

### **Међународни часопис (M23):**

- **Ćulafić M**, Vezmar Kovačević S, Dopsaj V, Oluić B, Bidžić N, Miljković B, Ćulafić Đ. Pentoxifylline with Metformin improves biochemical parameters in Patients with Nonalcoholic steatohepatitis. *J Med Biochem* 38: 1–9, 2019.

### **Сажетак рада у зборнику резимеа међународног значаја (M34):**

- **Ćulafić M**, Vezmar Kovačević S, Gošnjić N, Filipović M, Vučićević K, Miljković B, Ćulafić Đ. Medication adherence evaluation in patients with chronic liver disease. *Pharmacotherapy*. 2017 ACCP Virtual Poster Symposium. 17-18.05.2017
- **Ćulafić M**, Vezmar Kovačević S, Filipović M, Gošnjić N, Vučićević K, Miljković B, Ćulafić Đ. Drug-drug interactions among patients with chronic liver disease: a snapshot by clinical pharmacist. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23 (Suppl 1): A85
- **Ćulafić M**, Vezmar Kovačević S, Štulić M, Krstić A, Vučićević K, Miljković B, Ćulafić Đ. Pentoxifylline in combination with metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Pharmacotherapy*. 2015; Vol. 35. e69. 2015 ACCP Virtual Poster Symposium. 18-19.05.2015

#### Сажетак рада у зборнику резимеа националног значаја (M64):

- **Ćulafić M,** Vezmar Kovačević S, Dopsaj V, Kovačević M, Miljković B, Ćulafić Đ. Association of Insulin Resistance with Parameters of Metabolic Syndrome in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. VI Serbian Congress of Pharmacy with international participation, Belgrade, October 15th-19th. 2014; Abstract book; 224-225.

#### Д. ЗАКЉУЧАК – ОБРАЗЛОЖЕЊЕ НАУЧНОГ ДОПРИНОСА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Неалкохолна масна болест јетре (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD*) је растући здравствени проблем савременог друштва и данас представља најчешћу хроничну болест јетре у свим старосним групама широм света која се јавља код 10-46% популације одраслих. Глобална епидемиолошка процена говори да је *NAFLD* у сталном порасту, те да је тренутно четврина опште популације захваћена овом болешћу. Посматрајући хепатолошка истраживања у Европи, те имајући на уму повезаност *NAFLD* са гојазношћу и метаболичким синдромом, важан је и податак да је 52% популације одраслих у земљама Европске уније са прекомерном ТМ или гојазно. Следствено, *NAFLD* утиче на 44% наведене популације Европљана – тачније на око 116 милиона људи, 3% развије *NASH* као прогресивну форму *NAFLD*-а (око 10 милиона), а код 0,2-0,5% пацијената болест прогредира до хепатоцелуларног карцинома (*hepatocellular carcinoma, HCC*) (200,000 – 500,000 људи). Инциденца за настанак *HCC* код пацијената са *NASH* цирозом на годишњем нивоу износи од 2,6 до 12,8% односно 6,7-15% након 5 и 10 година. Одређени пацијенти са *NASH*-ом могу развити *HCC* и у одсуству цирозе при чему је забележена инциденца *HCC* од 2,7% након 10 година и 23 на 100 000 година живота пацијената.

*NASH* цироза је водећи узрок за трансплантацију јетре код жена, а други узрок за трансплантацију јетре код мушкараца. Сматра се да ће *NASH* постати водећа индикација за трансплантацију јетре и код мушкараца, знајући да је инциденца хепатитиса Ц смањена применом директно-делујућих антивиротика.

Дијагностика и лечење пацијената са *NAFLD*-ом представљају велики клинички изазов. Дијагноза *NASH*-а поставља се биопсијом јетре која се још увек сматра златним стандардом. Међутим, биопсија јетре је инвазивна процедура са бројним ризицима



(пнеумоторакс, крварења, руптура) и није индикована код свих пацијената, посебно уколико се узме у обзир висока преваленца *NAFLD*. Други мање инвазиван приступ подразумева утврђивање клиничких и биохемијских параметара за разликовање стадијума *NAFLD-a* који би у неким случајевима заменили биопсију јетре. Различити панели су у том смислу до сада предложени, али су идентификована и њихова ограничења у пракси.

Научна истраживања су и даље усмерена ка идентификацији неинвазивних метода које би биле поуздане, репродуцибилне и јефтине, а омогућиле разликовање стеатозе од *NASH-a*.

До овог тренутка, не постоји специфична терапија за *NASH* одобрена од стране званичних регулаторних тела. Не изненађује чињеница да се испитивање лекова и потенцијалних кандидата лекова налази у експанзији, те се до 2018. године преко 300 агенаса нашло у различитим фазама испитивања. Процењено је да ће тржиште за одобрену терапију *NASH-a* вредети 20-35 билиона америчких долара годишње до 2025. године. Претпоставља се да ће се први одобрен лек за *NASH* на тржишту појавити најраније 2021. године. Стога, сви лекови који се користе у терапији су без одобрене индикације (*eng.off-label*). Препорука о постепеном смањењу ТМ код гојазних пацијената даје најбоље резултате, али се нажалост тешко постиже и успешна је код 5-10% пацијената. Поред тога, савремени терапијски модалитети подразумевају примену различитих лекова: оралних антидијабетика (метформин, пиоглитазон) антиоксиданаса (витамин Е, селен, бетаин), антихипертензива (лосартан, телмисартан), статина (симвастатин, аторвастатин), пентоксифилина и урсоедоксихолне киселине. Тренутно су у току клиничка испитивања нових лекова, као што су обетихолна киселина и елафибранор.

Пентоксифилин, као *anti-tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha)*, делује директно на инфламаторни процес. У више пилот студија проучаван је као могућа терапијска опција. Пентоксифилин је неселективни инхибитор фосфодиестеразе који смањује транскрипцију *TNF-α* гена али и утиче на више корака цитокин/хемокин пута, директном или индиректном инхибицијом *TNF-α*.

Пацијенти са *NASH-ом* углавном имају значајно веће вредности серумског *TNF-α* у поређењу са пацијентима којима је постављена дијагноза стеатозе. Додатно, *TNF-α* је идентификован међу проинфламаторним молекулима као кључна карика која повезује гојазност и инсулинску резистенцију. Иако до сада објављене студије указују на

позитивне ефекте пентоксифилина код пацијената са *NASH*-ом, потребна су додатна истраживања.

Бигванидин метформин, који испољава своју активност смањењем глуконеогенезе и повећањем периферног метаболизма глукозе у присуству ендогеног инсулина, смањује инсулинску резистенцију која је битна у патогенези *NAFLD*-а. Инсулински сензитизери, међу којима се издваја метформин, смањењем инсулинске резистенције индиректно утиче и на стеатозу. Метформин ремети оксидативне процесе у митохондријама што доводи до смањења односа аденозин трифосфат/аденозин монофосфат (*ATP/AMP*), те последично до активације *AMP*-активираних протеин киназа (главног ћелијског регулатора метаболизма липида и глукозе). Активација *AMP*-активираних протеин киназа у јетри стимулише  $\beta$ -оксидацију масних киселина и инхибира *de novo* синтезу, те доводи до смањења стеатозе. До сада објављени резултати указују да метформин до одређеног степена може побољшати функцију јетре деловањем на инсулинску резистенцију и индекс телесне масе. Сматра се да даља истраживања треба усмерити ка безбедносном профилу и толерабилности овог лека.

Имајући на уму до сада објављене студије и чињеницу да комбинована терапија метформином и пентоксифилином није довољно испитана код пацијената са *NASH*-ом, развила се идеја да се поменута терапијска опција додатно проучи кроз ову докторску дисертацију.

Безбедност и толерабилност јесу предуслов за примену лекова, не заборављајући коморбидитете удружене са *NASH*-ом, те следствено полифармацију и ризик од лек-лек интеракција. Праћење безбедносног профила и толерабилности метформина, али и пентоксифилина су и даље у фокусу истраживања, како би се употпуниле информације о овим лековима.

Такође, степен адхеренце код пацијената са хроничним болестима јетре је још увек недовољно обрађен у литератури. Недавно објављена пилот студија код пацијената са цирозом јетре је показала да је више од половине имало бар једну разлику између прописане и терапије коју су пацијенти пријавили да узимају.

У складу са постављеним циљевима и резултатима ове докторске дисертације, може се закључити да је кроз истраживање креиран модел који је укључио 4 варијабле идентификоване као статистички значајне (*HOMA-IR*, мокраћну киселину, феритин и *ALT*) назван *HUFA* индекс, који се може применити као скор за неинвазивну

диференцијацију неалкохолне масне јетре од неалкохолног стеатохепатитиса. *HUFA* индекс се показао значајним за рану детекцију некроинфламације у *NAFLD*-у, иако се очекују даља истраживања у смислу клиничке примене овог индекса у различитим здравственим системима широм света.

Када се посматра аспект ефикасности и безбедности комбиноване терапије метформиним и пентоксифилином код пацијената са *NASH*-ом, у дисертацији је уочено побољшање биохемијских параметара код испитиване популације (смањење вредности медијане мокраћне киселине и калцијума, повећање магнезијума, побољшање инсулинске резистенције, смањење ензима јетре) уз повољну слику безбедносног профила процењену на основу пријављених благих и пролазних нежељених реакција на лекове.

Детектован је проценат неадхерентних пацијената у обе посматране кохорте који омогућава интервенције у сврху постизања бољих исхода лечења, правовременим и структурираним саветовањем о болести и лековима.

Ова докторска дисертација пружа свеобухватан приступ пацијентима са неалкохолном масном болешћу јетре, предлажући скор за диференцијацију почетних стадијума базиран на неинвазивним параметрима, успева да укаже на нови аспект примене добро познатих и лако доступних лекова у условима ограниченог здравственог фонда у тренутку у којем званично одобрена терапија не постоји, те даје увид и доприноси сагледавању степена адхеренце код пацијената са хроничном болешћу јетре.

## **Ђ. ПРОВЕРА ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду применом програма *iThenticate*, извршена је провера оригиналности докторске дисертације „Значај биохемијских параметара у диференцијацији неалкохолног стеатохепатитиса и процена исхода терапије и адхеренце, при примени метформина и пентоксифилина”, аутора Милице Д. Ђулафић. Утврђено је да подударање текста износи 3%. Овај степен подударности последица је преклапања цитата, личних имена, општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника. Сходно овом налазу, извештај указује на оригиналност докторске дисертације.

## **E. МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ**

Докторска дисертација под називом „*Значај биохемијских параметара у диференцијацији неалкохолног стеатохепатитиса и праћење исхода терапије и адхеренце, при примени метформина и пентоксифилина*“ чија је израда одобрена на седници Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду, 13.07.2017. године, кандидата дипл.фарм. Милице Ћулафић, по садржају и форми испуњава критеријуме научног дела. Свеобухватан приступ сагледавању сложености неалкохолног стеатохепатитиса у уводном делу тезе, одговарајућој методологији у истраживању које води ка јасно постављеним циљевима, преко адекватно представљених резултата спроведене студије, до разборите дискусије и конкретно формулисаних закључака, доводи до констатације да је кандидат успешно спровео постављени истраживачки изазов. Резултати дисертације су објављени у истакнутим часописима од међународног значаја, чиме се поткрепљује значај спроведеног истраживања.

Детаљном анализом приложеног материјала и увидом у рад кандидата, Комисија сматра да је докторска дисертација Милице Ћулафић пружила значајан научни допринос у погледу индивидуалног приступа у лечењу пацијената са *NASH*-ом, у диференцијацији симплекс стеатоза од *NASH*-а, те постизању рационалне, ефикасне, безбедне и фармакоекономски оправдане терапије. Истраживање је у складу са тежњама савремене фармакотерапије, а додатно истиче значај мултидисциплинарног приступа, са циљем побољшања здравствене заштите пацијената.

Стога Комисија предлаже Наставно-научном већу Универзитета у Београду – Фармацеутског факултета да прихвати позитиван извештај о урађеној докторској дисертацији „*Значај биохемијских параметара у диференцијацији неалкохолног стеатохепатитиса и праћење исхода терапије и адхеренце, при примени метформина и пентоксифилина*“ и кандидату Милици Ћулафић одобри јавну одбрану докторске дисертације по добијању сагласности Већа научних области медицинских наука Универзитета у Београду.

## Чланови Комисије:

---

др sc. Сандра Везмар Ковачевић, ментор, редовни професор  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

др sc. Ђорђе Ћулафић, ментор, редовни професор  
Универзитет у Београду – Медицински факултет  
Клиника за гастроентерологију и хепатологију, Клинички центар Србије

---

др sc. Бранислава Миљковић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

др sc. Виолета Допсај, редовни професор  
Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

---

др sc. Драган Томић, редовни професор  
Универзитет у Београду – Медицински факултет  
Ургентни центар, Клинички центар Србије

У Београду, 09. јул 2020.