

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 25.12.2014. godine, broj 4600/12, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

"Intervencije za le enje primarne bilijarne ciroze: Kohranova analiza sistematskih pregleda sa meta-analizama i sekvencijalnim analizama randomizovanih klini kih studija"

kandidata dr Jelene Rudi , zaposlene na Medicinskom fakultetu u Beogradu kao asistent na Katedri interne medicine. Mentor je Prof. dr Miodrag Krsti , komentor je Prof. dr Christian Glud, Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Tatjana Pekmezovi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr or e ulafi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Goran Bjelakovi , profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Jelene Rudi napisana je na 299 strana i podeljena je na slede a poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaklju ci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 117 slika i 37 tabele. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, i podatke o komisiji.

U **Uvodu** su opisane nove perspektive u patogenezi primarne bilijarne ciroze, kao i najnoviji konsenzus u dijagnostici i terapiji ove bolesti. Tokom poslednjih nekoliko godina je došlo do novina u le enju primarne bilijarne ciroze o emu je detaljno diskutovano u uvodnom delu. Opisani su problemi sa kojima se hepatolozi i pacijenti suo avaju u le enju primarne bilijarne ciroze i njene este komplikacije – osteoporozе. U tekstu uvoda, dat je kratak pregled razli itih mogu nosti le enja osteoporozе u sklopu primarne bilijarne ciroze, i detaljno je opisana patogeneza osteoporozе.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se iz sistematskog i objektivnog prikupljanja svih Kohranovih sistematskih pregleda zasnovanih na meta-analizama randomizovanih klini kih studija vezano za le enje pacijenta sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom u sklopu primarne bilijarne ciroze, kriti kog prosu ivanja pojedina nih istraživanja i objedinjavanja njihovih rezultata. Ciljevi Kohranovih sistematskih pregleda uklju enih u tezu su da procene korisne i štetne efekte razli itih intervencija kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom u sklopu primarne bilijarne ciroze.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je teza sastavljena od etiri Kohranova sistematska pregleda svih relevantnih randomizovanih klini kih studija vezano za primarnu bilijarnu cirozu i osteoporozu u sklopu primarne bilijarne ciroze. Vrste ispitanika, intervencija i ishoda su detaljno opisani za svaki pojedina ni sistematski pregled uklju en u tezu. Meta-analiza je koriš ena za kombinovanje rezultata nezavisnih randomizovanih studija i sintezu zaklju aka rukovode i se rigoroznom metodologijom Kohranove kolaboracije. Sekvencijalna analiza studija je koriš ena za one analize ishoda koje su pokazale statisti ki zna ajan rezultat u cilju dobijanja dovoljne koli ine i snage dokaza. Svi sistematski pregledi su izvedeni prema protokolima objavljenim u Kohranovoj bazi sistematskih pregleda. Randomizovane klini ke studije su identifikovane sveobuhvatnom pretragom literature i slede ih baza podataka *The Cochrane Library*, *Medline*, *Embase*, i *Science Citation Index Expanded*. Ekstrakciju podataka i procenu rizika od pristrasnosti su obavljala dva autora nezavisno jedan od drugog. Rezultati su izraženi kao relativni rizik (RR) za dihotomne podatke i razlika aritmeti kih sredina (MD) za kontinuirane podatke, u oba slu aja sa 95% intervalima poverenja. Koriš ena su oba modela meta-analize (fixed-effect i random-effect model). Zahvaljuju i jasnom metodološkom postupku sistematska greška (engl. bias) je smanjena na najmanju mogu u meru.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 283 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U doktorsku tezu su uključena četiri Kohranova sistematska pregleda sa ukupno 30 randomizovanih studija i 1.847 ispitanika.

Analiza ursodeoksiholne kiseline je uključila 16 randomizovanih studija sa 1447 pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom, od kojih 14 studija je poredilo ursodeoksiholnu kiselinu sa placebom a 2 studije su poredile ursodeoksiholnu kiselinu sa 'no intervention'. Primena ursodeoksiholne kiseline nije značajno uticala na ukupnu smrtnost, ukupnu smrtnost ili transplantaciju jetre, neželjena dejstva, transplantaciju jetre, svrab, umor, ili komplikacije bolesti kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom. Ursodeoksiholna kiselina može povoljno uticati na biohemijske parametre jetrine funkcije i histološku progresiju u porećenju sa placebom ili 'no intervention'.

Analiza bezafibrata je uključila 6 randomizovanih studija sa 151 ispitanika sa primarnom bilijarnom cirozom, od kojih 4 studije je poredilo bezafibrat sa 'no intervention' a 2 studije su poredile bezafibrat sa ursodeoksiholnom kiselinom. Primena bezafibrata nije pokazala nikakav značajan uticaj na ukupnu smrtnost, komplikacije bolesti, i neželjena dejstva kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom u porećenju sa ursodeoksiholnom kiselinom ili 'no intervention'. Nije pokazano da bezafibrati imaju značajan efekat na svrab u porećenju sa 'no intervention'. Rezultat sekvencijalne analize studija ukazuje na moguć i povoljan efekat bezafibrata na smanjenje aktivnosti serumske alkalne fosfataze u porećenju sa ursodeoksiholnom kiselinom ili 'no intervention'. Na sve ostale biohemijske markere bezafibrat je bio bez značajnog efekta.

Analiza bisfosfonata je uključila 6 randomizovanih studija sa ukupno 200 ispitanika sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom, od kojih 3 studije sa 106 ispitanika su poredile etidronat ili alendronat sa placebom ili 'no intervention'; 2 studije sa 62 ispitanika su poredile

etidronat ili alendronat sa alendronatom ili ibandronatom, i 1 studija sa 32 ispitanika je poredila etidronat sa natrijum fluoridom. Za nijedan od navedena tri bisfosfonata nije dokazano da imaju uticaj na ukupnu smrtnost, nastanak preloma, neželjene efekte, smrtnost vezanu za bolest jetre, transplantaciju jetre, komplikacije bolesti ili koštanu mineralnu gustinu merenu dvostrukom X zra nom apsorpciometrijom kod bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom. Rezultat sekvencijalne analize studija ukazuje na mogu i povoljan efekat bifosfonata na smanjenje urinarnog N-terminalnog telopeptida (NTx) u pore enju sa placebo ili *'no intervention'*. Samo je jedna studija poredila etidronat sa natrijum fluoridom zbog ega meta-analizu nije bilo mogu e sprovesti, a opisuje da etidronat zna ajno smanjuje serumski osteokalcin, urinarni hidroksiprolin, i koncentraciju paratireoidnog hormona. Na sve druge biohemijske markere koštanog prometa nije bilo zna ajnih efekata.

Analiza supstitucione hormonske terapije je uklju ila 2 randomizovane studije sa 49 ispitanica sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom, koje su poredile supstitucionu hormonsku terapiju sa placebo ili *'no intervention'*. Dokazano je da supstitucionu hormonsku terapiju ne uti e na smrtnost, nastanak preloma, koštanu mineralnu gustinu lumbalne ki me merenu dvostrukom X zra nom apsorpciometrijom, smrtnost vezanu za bolest jetre, transplantaciju jetre, ili komplikacije bolesti kod bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom. Pokazano je da supstitucionu hormonsku terapiju može smanjiti koštanu mineralnu gustinu na proksimalnom okrajku butne kosti. Supstitucionu hormonsku terapiju je udružena sa pove anim brojem neželjenih efekata.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Sistematski pregled analize ursodeoksiholne kiseline ukazuje da primena ursodeoksiholne kiseline ne uti e zna ajno na ukupnu smrtnost ili transplantaciju jetre kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom, što je u skladu sa prethodnim meta-analizama i sistematskim pregledima. Ovi rezultati su u suprotnosti sa nekim ranijim studijama koje su ispitivale efikasnost ursodeoksiholne kiseline kod pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom.

Nije bilo mogu e uporediti rezultate ostalih sistematskih pregleda uklju enih u tezu sa rezultatima drugih sistematskih pregleda ili meta analiza, jer nije bilo mogu e identifikovati ni meta-analize ni sistematske preglede koji su procenjivali efikasnost bezafibrata u primarnoj bilijarnoj cirozi, niti bifosfonata ili supstitucione hormonske terapije za osteoporozu kod osoba

sa primarnom bilijarnom cirozom. Kohranovi sistematski pregledi su pokazali da bisfosfonati imaju statistički značajan i važan klinički benefit u sekundarnoj prevenciji preloma pršljenova, i preloma kuka kod žena u postmenopauzi. Postoje dokazi da supstitucionarna hormonska terapija povećava mineralnu gustinu kostiju i smanjuje pojavu pršljenskih i ne-pršljenskih preloma kod žena u postmenopauzi. Moglo bi se reći da pacijenti sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom se mogu lečiti kao žene sa osteoporozom koje nemaju primarnu bilijarnu cirozu. Ovo se može ispostaviti da je tačno. Međutim, prema dosadašnjim rezultatima nije moguće to zaključiti.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12:CD000551. doi: 10.1002/14651858. **M21 IF 5.785**
2. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bezafibrate for primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 1:CD009145. doi: 10.1002/14651858. **M21 IF 5.785**
3. Rudic JS, Giljaca V, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Bisphosphonates for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2011; 12:CD009144. doi: 10.1002/14651858. **M21 IF 5.912**
4. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Hormone replacement for osteoporosis in women with primary biliary cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev 2011; 12:CD009146. doi: 10.1002/14651858. **M21 IF 5.912**

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija pod naslovom "**Intervencije za lečenje primarne bilijarne ciroze: Kohranova analiza sistematskih pregleda sa meta-analizama i sekvencijalnim analizama randomizovanih kliničkih studija**" kandidata Dr Jelene Rudić je originalni naučni doprinos u oblasti hepatologije i predstavlja prvo istraživanje ove vrste u Srbiji. Rezultati ove doktorske teze su izvedeni u skladu s prihvaćenom metodologijom za ovakvu vrstu studija. Dobijeni rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos u području terapije primarne bilijarne

ciroze i osteoporoze u sklopu primarne bilijarne ciroze, naročito u dugoročnoj praksi i leenju ovih bolesnika jer pružaju najbolje dokaze za leenje ovih bolesti, i mogu biti korisni u daljoj kliničkoj praksi. Odabrana tema je vrlo aktuelna, ima naučni i klinički značaj i može biti korisna za pravljenje kliničkih smernica zasnovanih na dokazima za dugoročni tretman bolesnika sa primarnom bilijarnom cirozom i osteoporozom u sklopu primarne bilijarne ciroze.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, a imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju Dr Jelene Rudić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 19.02.2015.

Mentor:

Prof. dr Miodrag Krsti

Komentor:

Prof. dr Christian Gluud

Članovi komisije:

Prof. dr Tatjana Pekmezovi

Prof. dr Goran Ulafi

Prof. dr Goran Bjelakovi
