

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију 5.6.2014. Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Проф. др Љиљана Хаднађев, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, у пензији, за ужу научну област Интерна медицина (Гастроентерологија) Редовни професор од 1.7.2003.</p> <p>Проф. др Бранка Ковачев Завишић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Интерна медицина (Ендокринологија и болести метаболизма) Редовни професор од 15.12.2003.</p> <p>Проф. др Милица Медић Стојаноска, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду, за ужу научну област Интерна медицина (Ендокринологија и болести метаболизма) Редовни професор од 25.5.2008.</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: <b>Жељка (Стеван) Савић</b></p> <p>2. Датум рођења, општина, република: 05.03.1967. Суботица, Србија</p> <p>3. Датум одбране, место и назив магистарске тезе: 08.07.2004., Медицински факултет, Нови Сад Фактори ризика за настанак крвављења из пептичког улкуса гастродуоденума.</p> <p>4. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: Гастроентерологија</p>
<b>III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<b>УТИЦАЈ СТАТУСА ВИТАМИНА Д НА МЕТАБОЛИЧКУ АКТИВНОСТ КОСТИ И КОШТАНУ МАСУ КОД БОЛЕСНИКА СА АЛКОХОЛНОМ ЦИРОЗОМ ЈЕТРЕ</b>
<b>IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b> Навести кратак садржај са назнаком броја страна поглавља, слика, шема, графикона и сл.
Докторска дисертација је прегледно написана на 121 страни. Садржи све неопходне делове научног рада, уобличене у осам поглавља (Увод, Циљеви истраживања и радна хипотеза, Материјал и методе, Резултати истраживања, Дискусија, Закључци, Литература и Прилози). Приказано је: 61 табела, 6 слика, 49 графикона и 2 прилога. У литератури је цитирано 206 библиографских јединица.
<b>V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>
<p><b>Наслов рада</b> је јасно формулисан, прецизан, разумљив и у складу са тематиком и садржајем дисертације.</p> <p><b>Увод</b> је написан систематично, указује на комплексност проучаване проблематике у клиничкој пракси. Описан је појам хепатичке остеодинтрофије, као и комплексан метаболизам кости и карактеристике коштане масе код болесника са алкохолном цирозом јетре. Наведене су и карактеристике ових процеса у алкохолизму. Истакнута је улога витамина Д у коштаном и општем здрављу, као и значај витамина Д у алкохолној болести јетре и настанку хепатичке остеодинтрофије код ових болесника. Посебно је акценгована дефицијенција овог витамина и суплементација као вид њене корекције.</p> <p><i>Комисија сматра да је наслов рада прецизно формулисан и да уводни део пружа целокупан приказ проблематике којом се бави истраживање.</i></p>

**Циљеви истраживања** су јасно и прецизно формулисани и омогућују доношење конкретних закључака. **Хипотезе** су јасно формулисане у односу на постављене циљеве истраживања. Претпоставка је да код две трећине болесника са алкохолном цирозом јетре постоји дефицијенција витамина Д повезана са степеном дисфункције јетре, потом да болесници са алкохолном цирозом јетре имају поремећену метаболичку активност кости уз доминацију смањеног формирања кости и смањење минералне густине кости, а да суплементација са 1000 IU витамина Д3 на дан током годину дана доводи до побољшања метаболичке активности кости и минералне густине кости код ових болесника.

*Комисија сматра да су циљеви истраживања и хипотезе у овој дисертацији коректно и реално постављени.*

**Материјал и методе рада** одговарају принципима методологије научноистраживачког рада у медицини. Истраживање је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра Војводине и Етичког одбора Медицинског факултета у Новом Саду. Прецизно је дефинисан начин избора и величина узорка. Прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање испитаника у студију као и за искључивање из студије. Испитивање је спроведено на Клиници за гастроентерологију и хепатологију Клиничког центра Војводине у Новом Саду као клиничка, проспективна, интервенцијска студија са применом суплементације витамином Д у трајању од годину дана код болесника са алкохолном цирозом јетре и праћењем ефеката суплементације на метаболизам кости, минералну густину кости и функцију јетре. Примењиван је холекалциферол 1000 IU/дан. Облик лека је било уље, капи за оралну примену, 10 мл, 20000 IU/мл.

Болесници су имали четири прегледа: приликом укључивања, потом после три, шест и дванаест месеци од почетка истраживања. Пре уласка у студију попуњавали су информациони пристанак.

Предложене методе рада су јасно формулисане према јединственом протоколу.

Прегледи (П) су представљали следеће тачке студије:

- П1: укључивање болесника и започињање суплементације витамином Д
- П2: преглед после три месеца суплементације витамином Д
- П3: преглед после шест месеци суплементације витамином Д
- П4: преглед после дванаест месеци суплементације витамином Д

Осим детерминисања клиничких карактеристика болесника, приликом сва четири прегледа (П) рађене су стандарне лабораторијске анализе, анализе функције јетре, параметара метаболизма кости и статуса витамина Д. На почетку (П1) и на крају истраживања (П4) вршено је мерење минералне густине кости методом двоструке X зрачне апсорпциометрије. Приликом сваког прегледа болесници су стратификовани према Child-Pugh класификацији у класу А, Б и Ц.

*Комисија сматра да су изабране методе адекватне, одговарају постављеним циљевима и омогућавају добијање актуелних и квалитетних научних резултата. Примењене методе статистичке обраде података су примерене и адекватне*

**Резултати** су приказани прегледно у форми табела и графикана, изнесени логичким редоследом уз тумачење сваког изнесеног резултата. Резултати проистичу из свеобухватне анализе бројних параметара и осликавају истраживану проблематику.

*Комисија сматра да су резултати приказани систематично и прегледно. Јасно су интерпретирани и обрађени одговарајућим статистичким методама.*

**Дискусија** је приказана прегледно, исцрпно и детаљно. Стил писања је јасан, прецизан и разумљив. Кандидат аргументовано и критички анализира резултате и пореди их са резултатима других аутора из актуелне литературе. Коментари и тумачења резултата су логични. Представљен је значај добијених резултата у односу на раније студије које су се бавиле проблематиком хепатичке остеодинстрофије уопштено као и код болесника са алкохолном цирозом јетре. Акцентован је приступ променама метаболизма кости и коштане масе код ових болесника са аспекта дефицијенције витамина Д, као и значај промене параметара који одређују наведена стања током примене суплементације витамином Д. Извршено је поређење добијених резултата са досадашњим литературним подацима из те области.

*Комисија сматра да је дискусија добијених резултата научно утемељена, исцрпна и указује на познавање проучаване проблематике уз критички осврт у односу на актуелну литературу.*

**Закључци** су изведени из добијених резултата и приказани су прегледно. Потврђене су постављене хипотезе да код болесника са алкохолном цирозом јетре постоји значајна заступљеност дефицијенције витамина Д пропорционално дисфункцији јетре, потом да болесници са алкохолном цирозом јетре имају неуравнотеженост метаболичке активности кости услед снижене остеобластне активности што прогресивно доводи до смањења коштане масе. Суплементација са 1000 IU витамина Д на дан током годину дана доводи

до значајног повећања нивоа витамина Д код болесника са алкохолном цирозом јетре, побољшања функције јетре, метаболизма кости и побољшања коштане масе на кичми. Препоручује се суплементација витамином Д код свих болесника са алкохолном цирозом јетре који имају инсуфицијенцију и дефицијенцију витамина Д.

**Комисија сматра да су закључци логично изведени из резултата истраживања, прегледно изнети и произилазе из добро постављених циљева и примене адекватне методологије.**

**Литература** обухвата 205 библиографских јединица релевантних за испитивану тематику. Литературни подаци су наведени по Ванкуверским правилима на прописан начин и обухватају све сегменте истраживања.

**Комисија сматра да су литературни наводи актуелни, адекватно одабрани за поређење са резултатима актуелног истраживања.**

**Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације**

**VI** Списак научних и стручних радова који су објављени или прихваћени за објављивање на основу резултата истраживања у оквиру рада на докторској дисертацији

Savić Ž, Damjanov D, Ćurić N, Kovačev-Zavišić B, Hadnadev Lj, Novaković-Paro J, Nikolić S. Vitamin D status, bone metabolism and bone mass in patients with alcoholic liver cirrhosis. Bratislava Medical Journal. (in press, acceptance letter, www.bmj.sk) (M-23)

Савић Ж, Ђурић Н, Дамјанов Д. Статус витамина Д код болесника са алкохолном цирозом јетре. Медицина данас. 2012;11(4-6):181-185. (M-53)

Савић Ж, Врачарић В, Хаднађев Љ, Петровић З, Дамјанов Д. Искуство у лечењу неких компликација портне хипертензије код алкохолне цирозе јетре. Војносанитетски преглед 2011;68(11):903-1006. (M-23)

Савић Ж, Дицков А, Хаднађев Љ, Дамјанов Д, Петровић З, Кнежевић А, Пешић Т, Михајловић В, Јоцић Т, Латинић О, Врачарић В. Епидемиолошки и клинички профил алкохолизма и консекутивне цирозе јетре на територији Новог Сада. Медицина данас 2011;10(7-9): 266-270 (M-53)

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

На основу добијених резултата, њихове обраде и систематизације, може се сматрати да су остварени циљеви и потврђене хипотезе од којих се пошло у истраживању. Сходно томе, могу се донети следећи закључци:

- Код болесника са алкохолном цирозом јетре постоји значајна заступљеност дефицијенције витамина Д
- Степен дефицијенције витамина Д прогредира са погоршањем дисфункције јетре. Најниже вредности нивоа витамина Д установљене су код болесника Child-Pugh класе Ц
- Хепатичка остеоистрофија је компликација алкохолне цирозе јетре и карактерише је неуравнотеженост метаболичке активности кости услед снижене остеобластне активности што прогресивно доводи до смањења коштане масе.
- Код болесника са алкохолном цирозом јетре је доминантно смањење формирања кости
- Погоршањем дисфункције јетре код ових болесника долази до смањења иницијално ниског нивоа остеокалцина као биохемијског маркера формирања кости
- Погоршањем дисфункције јетре код ових болесника долази до повећања иницијално нормалног нивоа CrossLapsa као биохемијског маркера разградње кости
- Повећање разградње кости које постоји у најтежим облицима алкохолне цирозе јетре је на релативно ниском нивоу активности
- Код болесника са алкохолном цирозом јетре и дефицијенцијом витамина Д секундарни хиперпаратиреоидизам је присутан код малог броја болесника
- Паратхормон се не може сматрати значајним чиниоцем који утиче на развој хепатичке остеоистрофије код алкохолне цирозе јетре
- Нису доказане промене паратхормона у односу на степен дисфункције јетре
- Смањење коштане масе у оквиру хепатичке остеоистрофије присутно је код значајног броја болесника са алкохолном цирозом јетре

- Најниже вредности минералне густине кости код болесника са алкохолном цирозом јетре код којих су присутне остеопенија и остеопороза констатују се на регији врата фемура
- Код испитиваних болесника који не испуњавају дијагностичке критеријуме за остеопенију и остеопорозу, најниже вредности минералне густине кости констатују се такође на регији врата фемура
- Суплементација са 1000 IU витамина Д на дан током годину дана доводи до значајног повећања нивоа 25-хидрокси-витамина Д [25(OH)D] код болесника са алкохолном цирозом јетре
- Највећи пораст 25(OH)D констатује се код болесника са иницијално најнижим нивоом 25(OH)D
- Побољшање статуса витамина Д доводи до побољшања функције јетре. Са порастом нивоа витамина Д долази до опадања Child-Pugh скорa
- Побољшање статуса витамина Д доводи до промене режима метаболичке активности кости код болесника са алкохолном цирозом јетре
- Побољшање статуса витамина Д доводи до сигнификантног повећања остеокалцина као маркера формирања кости, иако постигнуте вредности остају испод доње границе нормале
- Побољшање статуса витамина Д доводи до смањења CrossLapsa као маркера разградње кости, али постигнуте вредности остају у оквиру граница нормале, а смањење нивоа CrossLapsa није статистички сигнификантно
- Након једногодишње суплементације витамином Д и побољшања статуса витамина Д констатује се побољшање минералне густине кости на лумбалној кичми.
- На врату фемура и куку где је констатована иницијално нижа минерална густина кости, дошло је до њеног даљег смањења, упркос побољшаном статусу витамина Д
- Обзиром на бројне доказане позитивне ефекте витамина Д неопходно је његово одређивање код свих болесника са алкохолном цирозом јетре
- Препоручује се суплементација витамином Д код свих болесника са алкохолном цирозом јетре који имају инсуфицијенцију и дефицијенцију витамина Д
- Током суплементације витамином Д код болесника са алкохолном цирозом јетре потребне су тромесечне контроле нивоа витамина Д и индивидуализација дозе суплементације након постизања оптималног нивоа
- Промене у метаболизму кости детектују се већ током прва три месеца суплементације, те се и за њихово праћење препоручује тромесечни ритам контрола
- Промене у коштаној маси одвијају се спорије, те се може препоручити следеће:
  - неопходно је иницијално одређивање минералне густине кости код постављања дијагнозе алкохолне цирозе јетре
  - код спровођења суплементације витамином Д након иницијалног DXA прегледа следећи се препоручује након једне до две године

#### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

**НАПОМЕНА:** Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Резултати истраживања су приказани прегледно и систематично уз коришћење табела и графикана. Приказане табеле и графикони су добро креирани и информативни. Добијени резултати су јасно тумачени на основу најновијих доступних научних сазнања и анализирани су на прикладан начин. Интерпретација резултата је стручна, разумљива и у складу са подацима из најновије научне литературе. Резултати рада представљају веома добру основу за дискусију и компаративну анализу са подацима и ставовима других аутора и омогућавају извођење адекватних, научно оправданих и логичних закључака.

*Комисија позитивно оцењује начин приказа и тумачење резултата истраживања*

<p><b>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:</b>  <b>НАПОМЕНА:</b> Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање.</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме  <i>Докторска дисертација је, по мишљењу Комисије, написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</i></p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе  <i>Докторска дисертација садржи све битне елементе оригиналног научно-истраживачког рада на основу којих би се рад могао поновити</i></p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци  <i>Докторска дисертација по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални допринос медицинској научној мисли у сагледавању значаја суплементације витамином Д код болесника са алкохолном цирозом јетре. Код ових болесника постоји значајна заступљеност дефицијенције витамина Д пропорционална дисфункцији јетре, а констатује се и смањено формирање кости. Стратегија утврђивања статуса и суплементације витамином Д до сада није била јасно дефинисана код болесника са алкохолном цирозом јетре, а сада се на основу добијених резултата из којих проистичу закључци о позитивном ефекту адекватног статуса витамина Д на функцију јетре, метаболизам кости и коштану масу може препоручити одређивање статуса витамина Д код свих болесника са алкохолном цирозом јетре уз индивидуализацију дозе суплементације.</i></p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања  <i>Комисија није уочила веће недостатке који би битно умањили вредност докторске дисертације.</i></p>
<p><b>X ПРЕДЛОГ:</b>  На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p> <p>На основу позитивних вредновања појединих делова, као и укупне позитивне оцене докторске дисертације, Комисија за оцену докторске дисертације, предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду, да се докторска дисертација кандидата асист. др Жељке Савић, под насловом: УТИЦАЈ СТАТУСА ВИТАМИНА Д НА МЕТАБОЛИЧКУ АКТИВНОСТ КОСТИ И КОШТАНУ МАСУ КОД БОЛЕСНИКА СА АЛКОХОЛНОМ ЦИРОЗОМ ЈЕТРЕ прихвати, а кандидату омогући јавна одбрана.</p>

датум: 08.07.2014.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Љиљана Хаднађев, председник

Проф. др Бранка Ковачев Завишић, члан

Проф. др Милица Медић Стојаноска, члан