

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ИМЕНО:		08. 05. 2019.	
Бр.	Број	Прилог	Вредност
05	5677-1		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 19.02.2019. године, одлуком бр. IV-03-106/19, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичког модела“ кандидата др Нарцисе Петровић Субић, у следећем саставу:

1. Проф. др Жељко Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
2. Проф. др Марија Станић, редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Математичка анализа са применама, члан;
3. Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Нарцисе Петровић Субић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и доринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Нарцисе Петровић Субић под називом „Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичког модела“, урађена под менторством проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, представља оригиналну научну студију која се бави израдом и анализом математичког модела за процену узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције.

Ова студија представља оригинално истраживање из области клиничке и експерименталне фармакологије, које је резултирало израдом модела за процену узрока абнормалних вредности тестова јетрене функције, чија је предиктивна способност

одговарајућим статистичким алатом тестирана на довољном броју реалних пацијената и у реалним условима.

Биохемијски тестови могу да се користе за откривање акутног оштећења јетре, као и хроничних болести јетре и пре развоја симптома болести. Појединачни лабораторијски тестови најчешће нису корисни за процену озбиљности акутне или хроничне болести јетре. Коришћење математичких формула које зависе од резултата тестова може бити ефикасан метод за процену степена фиброзе, стеатозе, или запаљења и користити у прогнози развоја болести јетре.

До сада објављени радови баве се проблематиком оштећења јетре, са становишта коришћења добијених вредности серумских параметара јетрене функције у циљу прогнозе болести. Највећи значај има *MELD* („*The Model for End-stage Liver Diseases*“) калкулатор, који као полазне вредности користи лабораторијске параметре (албумин, билирубин, INR), да би пројектовао стање хроничне болести јетре у задатом тренутку, као и потребу за трансплантацијом. *PELD* („*The Pediatric Model for End-stage Liver Diseases*“) скор је модификована формула за узраст до 12 година. Оригинална верзија је направљена на Мејо клиници, али има више адаптација.

Процена и праћење фиброзе и цирозе јетре су се традиционално обављале биопсијом јетре. Међутим, током последњих 20 година постало је очигледно да је овај „златни стандард“ несавршен. У тражењу нових решења направљени су неинвазивни калкулатори, формуле и визуелне методе. Основне предности ових начина процене су боља толеранција, безбедност за пацијента, и могућност понављања. Већина ових метода је значајно јефтинија од поступка биопсије јетре.

У досадашњој литератури већином се наводе узроци и приказују изоловане вероватноће узрока абнормалних вредности лабораторијских тестова оштећења јетрене функције. Модел који је настао као резултат ове студије је интегрисао истовремено дејство свих (могућих) узрока и дао најбољу процену у зависности од карактеристика појединачног пацијента. Модел је тестиран на стварним пацијентима и доказана је његова довољна сензитивност и специфичност, што указује да би могао да нађе употребу у свакодневной пракси као допунско средство за диференцијалну дијагностику.

Циљ студије био је дизајнирање, конструисање и валидација модела, који на основу обрасца абнормалних вредности тестова јетрене функције код пацијената са оштећењем јетре предлаже највероватнију етиологију. Образац абнормалних вредности тестова функције јетре за одређену етиологију оштећења јетре преузет је из дистрибуције стварних вредности које су преузете из медицинске литературе о пацијентима чија је етиологија оштећења јетре доказана поузданим дијагностичким методама. После постављања модела, његова дијагностичка вредност је проверена у стварним условима, на узорку пацијената са оштећењем јетре чија је етиологија установљена златним стандардом дијагностике (биопсија или друго). Студија валидације модела обављена је на Војномедицинској академији у Београду током двогодишњег периода (2015-2016).

За тестиране дијагнозе, модел је показао веома значајну разлику између површине испод ROC (*Receiver-operator curves*) крива и вредности од 0,5 ($p < 0,001$), а уочен је и висок степен сензитивности (више од 90%, осим калкулатора за хронични и акутни хепатитис) као и релативно висока специфичност (више од 75%), што указује на добру способност модела да открије етиологију оштећења јетре.

Модел је показао задовољавајућу осетљивост и специфичност за откривање главних етиологија оштећења јетре.

Истраживање је заснивано на савременим научним сазнањима, методолошки је добро постављено и адекватно спроведено, а проистекли резултати указују да је приложена докторска дисертација оригиналан допринос који има потенцијал за коришћење као помоћно средство за брзо скенирање пацијената и усмеравање даље дијагностике, у циљу дефинитивне етиолошке дијагнозе оштећења јетре.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „PubMed“, „Medline“, „KoBSON“, „Science Direct“, „Springer“ помоћу кључних речи „liver diseases“, „serum liver parameters“, „mathematical modeling in medicine“, „calculators in liver diseases“, као и претрагом у домаћој бази часописа „SCIndex“, наилази се на студије у којима се наводе узроци и приказују изоловане вероватноће узрока абнормалних вредности лабораторијских тестова оштећења јетрене функције. Насупрот оваквим радовима, математичких модела који се баве проценом узрока абнормалних вредности лабораторијских тестова оштећења јетрене функције, нема. На основу свега наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Нарцисе Петровић Субић **„Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичког модела“**, представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед оставрених резултата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Нарциса Петровић Субић, специјалиста клиничке фармакологије, рођена је 28.09.1965. године. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 10.01.1991. са средњом оценом 9,21. Стручни испит за доктора медицине пред испитном комисијом Министарства здравља Републике Србије положила је 25.12.1991. Магистрирала је на Медицинском факултету у Новом Саду 04.04.2006. са темом „Промене морфолошких карактеристика јетре под утицајем појединих ксенобиотика“. Положила је специјалистички испит из клиничке фармакологије на Медицинском факултету у Новом Саду 14.01.2008. Од 01.02.1991. године ради у Хемофарму А.Д. Тренутно ради на пословима Project Manager за тржишта Русије, ЦИС, САД и МЕНА.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов са одбрану докторске дисертације)

1. **Petrovic Subic N**, Kojic M, Jankovic MS, Stefanovic MS. Performance of calculator for diagnosing cause of liver damage. *Srp Arh Celok Lek*; 2018; doi: 10.2298/SARH180504064P **M23**
2. **Petrovic Subic N**, Kojic M. Drug induced liver diseases. *Facta Universitatis. Series: Medicine and Biology*. 2017;19(1):11-17. **M51**
3. Jovanovic Z, Radonjic V, Jelic R, **Petrovic Subic N**, Soldatovic I, Terzic V, Stojilkovic S, Djuric D. Prevalence of prolonged QTC interval in patients taking psychopharmacs. *Ser J Exp Clin Res* 2018; 19 (2):159-166. **M51**
4. **Petrovic Subic N**, Todorovic V. Trend of liver serum parameter changes in an acute intoxication caused by xenobiotics. *Med Čas (Krag)*. 2008;42(1):15- 22.

Кандидат Нарциса Петровић Субић је објавила рад из теме докторске дисертације у часопису са SCI листе као први аутор, на енглеском језику у целини и испунила услов за одбрану дисертације.

2.4 Оцена испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Назив докторске дисертације, циљеви и примењена методологија истраживања у складу су са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

Рад садржи 28 табела и 7 слика. У поглављу „Литература“ цитирано је 221 библиографских јединица научно-стручних публикација.

У поглављу **УВОД** кандидат је прецизно, користећи најсавременије литературне податке, изложио досадашња сазнања о епидемиологији, етиологији, патогенези, клиничкој слици и дијагностици обољења јетре. Наведене су и друге болести повезане са поремећајем вредности серумских параметара јетерене функције (срчане болести, мишићна оштећења, хипертиреозидизам). Моделовање у медицини описано је претрагом савремене литературе те су описани предиктивни, рачунарски, статистички, модели вероватноће, Бајесовске мреже и друге врсте модела које имају примену у клиничкој пракси. Представљен је процес формирања модела у медицини (медицински моделинг) као процес који се састоји из 5 фаза: (1) циљ дефинисања модела, (2) селекција података, (3) управљање варијаблима, (4) формирање модела и (5) провера модела и интерна и екстерна валидација. Систематском претрагом литературе описани су калкулатори који се налазе у литератури или су део клиничке праксе као што су: *Model for End-stage Liver Disease-MELD*, *The Pediatric Model for End-stage Liver Diseases -PELD*, модели који се користе за пројектовање стања хроничне болести јетре у задатом тренутку, као и потребу за трансплантацијом; *FibroTest*[®], *Fibrosure*[®], *Enhanced Liver Fibrosis*[®] и други модели који се користе у процени степена фиброзе јетре; Мадријева дискриминативна функција (*Maddrey Discriminant Function-MDF*) и Глазгов индекс за алкохолни хепатитис; бодовни систем који је формирала Међународна група за аутоимуни хепатитис, *RUCAM/CIOMS*

систем за квантитативно процењивање узročности у случајевима сумње на оштећење јетре индуковано лековима или биљним препаратима, формуле неинвазивних калкулатора за откривање неалкохолног стеатохепатитиса или узнапредовале фиброзе као што су *NAFIC* калкулатор, модификовани *NAFIC*, *PAAR* индекс, *PLALA* калкулатор и други. Са посебном пажњом су описани нерешени проблеми у дијагностици узрока оштећења јетре.

У поглављу **ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ** јасно су дефинисани циљеви и хипотезе истраживања. Циљ је био израда и анализа математичког модела за процену узрока абнормалних вредности лабораторијских тестова оштећења јетрене функције. Постављена је следећа хипотеза истраживања: модел за процену узрока абнормалних вредности тестова јетрене функције који буде израђен у овој студији ће на валидационој групи пацијената показати сензитивност већу од 80% и специфичност већу од 70%.

У поглављу **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ** прецизно је наведена методологија примењена у истраживању, а која је подударна са наведеним у пријави дистертације. Модел абнормалних вредности тестова јетрене функције за одређену етиологију оштећења јетре добијен је из дистрибуције стварних вредности преузетих из медицинске литературе о пацијентима чија је етиологија оштећења јетре доказана поузданим дијагностичким тестовима (златни стандарди за сваку специфичну дијагнозу). Сprovedено је свеобухватно и систематско претраживање литературе у *MEDLINE* бази података о абнормалним вредностима серумских параметрата јетрене функције. Резултати претраге укључивали су 5867 публикација из категорије клиничких испитивања, серија случајева или студија случаја. Модел је заснован на насумично изабраном узорку од 1100 публикација чији су резултати додатно пондерисани према величини узорка пацијената. Излазне варијабле модела су добијене на основу анализе великог броја (више од 1000) резултата појединачних модела добијених случајним узорковањем вредности улазних варијабли (*bootstrapping*). Улазне варијабле су: серумске вредности аланин-аминотрансферазе (U/L), аспарат-аминотрансферазе (U/L), билирубина (mmol/L), алкалне фосфатазе (U/L), гама-глутамилтрансферазе (U/L) и албумина (g/L), као и протромбинско време по *Quicku*, подаци о дуготрајном узимању алкохола, присуству гојазности, дијабетеса, хиперлипидемије, интензивном физичком напору, нивоу тиреостимулишућег хормона и употреби лекова и препарата на бази биљака.

Модел даје излаз у облику највероватнијег етиолошког оштећења јетре или дијагнозе: акутни хепатитис, хронични хепатитис, неалкохолни стеатохепатитис, алкохолна болест јетре, аутоимуне болести јетре, метаболичке болести јетре, токсични и медикаментозни хепатитис, миопатије, срчане болести, хипертиреозидизам.

Модел функционише по принципу подударности степена позитивности параметара клиничког стања болесника који има лезију јетре са степеном у коме су такве промене параметара описане у научној медицинској литератури. Параметри клиничког стања се вреднују бинарно (1- има значајне промене и 0- нема значајне промене), као и вредности параметара у оквиру одређеног описаног клиничког ентитета (1- описана је значајна промена, 0- није описана значајна промена). У зависности од тога колики проценат од укупног броја публикованих студија, које описују одређену промену параметра, је утврдио да се параметар мења и обрнуто, тј. да ли прелази одређени

процентуални праг (позитивног или негативног налаза), том параметру се додељује вредност 1 (преко прага позитивних вредности), 0 (преко прага негативних вредности) или се уопште не додељује. Најзад, комбинација вредности појединачних параметара болесника се пореди са оствареном комбинацијом вредности параметара описаних у литератури за одређену дијагнозу, па модел даје резултат да клиничка слика одговара одређеној дијагнози, тј. указује на дијагнозу која се највише слаже са клиничком сликом болесника. Модел је сачињен у програму *Microsoft Excel*, верзија 2007, уз употребу Булових оператора, функција „*if-then*“ и других општих функција тог програма.

После постављања модела, његова дијагностичка вредност је проверена у стварним условима, на узорку пацијената са оштећењем јетре чија је етиологија установљена златним стандардом дијагностике (биопсија или друго) у оквиру ретроспективне, опсервационе, пресечне (*cross-section*) студије.

Укључујући критеријуми за реалне пацијенте су били: а) пацијенти са абнормалним вредностима тестова јетрене функције код којих је постављена дефинитивна дијагноза узрока абнормалних вредности на отпусној листи и/или на извештају одговарајућег специјалисте (група са утврђеним узроком); б) пацијенти са абнормалним вредностима тестова јетрене функције код којих није постављена дефинитивна дијагноза узрока абнормалних вредности на отпусној листи и/или на извештају одговарајућег специјалисте (група без утврђеног узрока). Искључујући критеријуми за реалне пацијенте: а) пацијенти са некомплетном медицинском документацијом код којих се не могу проценити вредности улазних варијабли у модел; б) пацијенти са нормалним вредностима тестова јетрене функције; ц) пацијенти млађи од 18 година; д) труднице и жене у лактацији.

Улазне варијабле су биле: серумске вредности аланин-аминотрансферазе ALT (IU/L) и аспартат-аминотрансферазе AST (IU/L), серумски билирубин (mmol/L), алкална фосфатаза (IU/L), гама-глутамил-трансфераза (IU/L), серумске вредности албумина (g/L), протромбинско време по *Quick-и* (sec), дуготрајно узимање алкохола, гојазност, дијабетес, хиперлипидемија, употреба лекова и препарата на бази биљака, ниво TSH, интензиван физички напор.

Излазне варијабле су највероватнији узроци, односно дијагнозе: акутни хепатитис, хронични хепатитиси, неалкохолни стеатохепатитиси, алкохолна болест јетре, аутоимуне болести јетре, метаболичке болести јетре, токсични и медикаментозни хепатитиси, миопатије, срчане болести, хипертиреозидизам.

Укупно, од више од 1000 прегледаних пацијената, скуп за валидацију је укључио 145 који су испунили критеријуме за укључивање и нису имали критеријуме за искључивање.

Пацијенти су укључени у валидациону групу по принципу „згодног“ узорка, с обзиром да због ограничених ресурса истраживача није могуће изабрати прост или кластер случајан узорак. Међутим, узорак је био консекутиван, тј. сви пацијенти који су били третирани на месту истраживања током времена испитивања били су укључени у студију. Студија валидације модела је спроведена од 1. септембра 2015. до 28. фебруара 2016. године на Војномедицинској академији у Београду. Подаци су сакупљани из медицинске документације. Анонимност коришћених података обезбеђена је протоколом и процедурама студије. Студију је одобрио Стручни одбор здравствене

институције у којој је спроведена студија, а студија је спроведена у складу са смерницама Хелсиншке декларације.

Сви подаци резимирани су адекватним методама дескриптивне статистике. Бројеви и проценти су коришћени за категоријне варијабле, док је старост у годинама као континуирана варијабла представљена као опсег (минималне-максималне вредности), медијана и интерквартилни опсег, јер дистрибуција није била нормална према *Kolmogorov-Smirnov*-ом тестирању. Разлика између мушкараца и жена у старосном опсегу (групама) испитана је помоћу *Mann-Whitney U* теста. Криве пријемник-оператер (*ROC*) су конструисане на основу процента преклапања између шаблона абнормалног теста јетре за одређену дијагнозу и стварне абнормалне вредности тестова јетре код пацијената. Површине испод кривих (*AUC*) и граничне вредности (*Manhattan distance*) показале су одговарајућу осетљивост и специфичност, позитивне и негативне предиктивне вредности (*PPV* и *NPV*), позитивне и негативне односе вероватноће (*LRs*); такође, израчунате су и *pre-test* и *post-test* за сваку релевантну дијагнозу. Релативни допринос улазних параметара у најчешћим дијагнозама тестиран је логистичком регресијом. Ниво значајности постављен је на 0,05. Све анализе извршене су коришћењем *SPSS* софтверског пакета верзија 20.0 (*SPSS Inc., Chicago, Illinois, US*) и онлине калкулатора *Manhattan*.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** јасно, прецизно и детаљно изнети су резултати истраживања, приказани у виду табела и слика.

Укупно 145 пацијената, оба пола, са средњом старошћу од 50 година, били су укључени у студију. Средња старосна доб жена била је 52 године, док је код мушких пацијената била 47,5 година. Значајна разлика између жена и мушкараца у погледу старости није уочена: *Mann-Whitney test* = 2258,5 ; $Z = -1$, $p = 0,224$.

Стварна клиничка дијагноза (утврђена „златним стандардом“) у узорку изражена је као број/процент укупног броја: акутни хепатитис (17/11,7%), хронични хепатитис (41/28,3%), токсични и медикаментозни хепатитис (33/22,8%), неалкохолни стеатохепатитис (15/10,3%), алкохолни хепатитис (11/7,6%), аутоимунски хепатитис (11/7,6%), метаболичка болест јетре (3/2,1%), хипертироидизам (7/4,8%), хронична срчана инсуфицијенција (5/3,4%) и миопатије (2/1,4%). *ROC* криве за акутни хепатитис, хронични хепатитис и токсични и медикаментозни хепатитис су показале следеће резултате *AUC* 0,89, 0,81, 0,97; граничне вредности 0,75, 0,69, 0,77; сензитивност 88,2%, 85,4%, 97%, односно специфичност 78,1%, 76,9% и 90,2%. *ROC* криве за преостале три дијагнозе, то јест за неалкохолни стеатохепатитис, алкохолни хепатитис и аутоимунски хепатитис, такође су показале сличне резултате: *AUC* 0,98, 0,93, 0,97; граничне вредности 0,65, 0,71, 0,77; сензитивност 93,3%, 90%, 100%, односно специфичност 100%, 87,4% и 88%.

За све тестиране дијагнозе, калкулатор је показао веома значајну разлику између површине испод криве, вредности *ROC* криве и вредности од 0,5 ($p < 0,001$) а уочен је висок степен сензитивности (више од 90%, осим модела за хронични и акутни хепатитис), као и релативно висока специфичност (више од 75%), што указује на добру способност калкулатора да открије етиологију оштећења јетре.

Бинарни модел логистичке регресије за хепатитис изазван токсинима и лековима (*Cox & Snell R Square* = 0,202; *Nagelkerke R Square* = 0,326; *Hosmer and Lemeshow Test p*

= 0,050) није открио значајан допринос улазних параметара за дијагнозу, иако су старост и AST показали су снажну тенденцију ($p < 0,1$). С друге стране, бинарни модел логистичке регресије за хронични хепатитис (*Cox & Snell R Square* = 0,466; *Nagelkerke R Square* = 0,640; *Hosmer and Lemeshow Test p* = 0,180) показали су значајан допринос AST-a (odds ratio = 1,005 [1,000 – 1,009], $p = 0,036$) и ALT-a (odds ratio = 0,984 [0,970 – 0,997], $p = 0,021$), иако у супротним правцима. Бинарни модел логистичке регресије за алкохолни хепатитис (*Cox & Snell R Square* = 0,193; *Nagelkerke R Square* = 0,699; *Hosmer and Lemeshow Test p* = 1,000) није открио значајан допринос било ког улазног параметра за дијагнозу.

У поглављу **ДИСКУСИЈА** детаљно су образложени и упоређени резултати истраживања са доступним савременим стручним подацима из ове области.

Валидација модела на скупу узорака пацијената дала је задовољавајуће резултате. С обзиром на релативно ниску преваленцију тестираних дијагноза оштећења јетре код пацијената у студији, добијене позитивне и негативне предиктивне вредности указују на добре перформансе модела за готово све етиологије, осим за неалкохолни стеатохепатитис. Коефицијенти вероватноће, као и *post-test odds* вредности, показују да модел значајно повећава вероватноћу којом нека етиологија одговара неком образцу резултата тестова јетре код појединачних пацијента, а посебно када су у питању хронични хепатитис и токсични и медикаментозни хепатитис.

У оквиру истраживања формиран су модели за следеће болести јетре: акутни хепатитис, хронични хепатитис, неалкохолни стеатохепатитис, алкохолну болест јетре, аутоимуноу болест јетре, токсични и медикаментозни хепатитис. У оквиру сваког од наведених модела приказани су фактори предвиђања односно предиктивни фактори, чија повишена вредност указује на присуство болести за коју је модел конструисан. У практичном смислу модел означава оне тестове односно параметре јетрене функције чије вредности треба да буду повишене да би се могло претпоставити да се код одређеног пацијента може поставити дијагноза обољења за које је модел конструисан.

Модел који је резултат овог истраживања је показао задовољавајућу осетљивост и специфичност код одређених, важних, етиологија оштећења јетре. Резултати истраживања упоређени су са доступним савременим подацима из ове области. Представљени су калкулатори, формуле и бодовни системи настали као комбинације ензима или других молекула који се стварају у јетри или у другим ткивима и везани су за биохуморалне промене у оштећењима јетрене функције и описани су у литератури или су део клиничке праксе. Представљени су клинички подаци засновани на доказима који су евидентирани кроз рандомизована контролисана испитивања, мета-анализе и прегледе објављених радова из литературе, као и сензитивност, специфичност, дискриминација (*ROC/AUC*), предиктивне вредности за: *FibroTest®*, *Enriched Liver Fibrosis®(ELF)* тест, *NAFLD Activity Score*, *NAFIC* калкулатор, Мадрејеву дискриминативну функцију, Глазгов индекс алкохолног хепатитиса (*GASH*), бодовни систем које је предложила је Међународна група за аутоимуни хепатитис, *RUCAM/CIOMS* систем за квантитативно процењивање узрочности у случајевима сумње на оштећење јетре индуковано лековима или биљним препаратима и друге моделе описане у савременој литератури.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да се завршена докторска дисертација кандидата Нарцисе Петровић-Субић „Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичког модела“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Валидација модела на скупу узорака пацијената дала је задовољавајуће резултате. С обзиром на релативно ниску преваленцију тестираних дијагноза оштећења јетре код пацијената у студији, добијене позитивне и негативне предиктивне вредности указују на добре перформансе модела за готово све етиологије, осим за неалкохолни стеатохепатитис. Коефицијенти вероватноће, као и *post-test odds* вредности, показују да модел значајно повећава вероватноћу којом нека етиологија одговара неком образцу резултата тестова јетрене функције код појединачних пацијента, а посебно када су у питању хронични хепатитис и токсични и медикаментозни хепатитис.
2. За следеће дијагнозе модел је показао задовољавајућу дијагностичку тачност: акутни и хронични хепатитис, неалкохолни стеатохепатитис, алкохолну болест јетре, аутоимуноу болест јетре и токсични и медикаментозни хепатитис. У оквиру сваког од наведених модела приказани су предиктивни фактори, чија повишена вредност указује на присуство болести за коју је модел конструисан. У практичном смислу модел означава оне тестове, односно параметре јетрене функције, чије вредности треба да буду повишене да би се могло претпоставити да се код одређеног пацијента може поставити дијагноза обољења за које је модел конструисан.
3. Модели за метаболичку болест јетре, миопатију, срчане болести и хипертиреозидизам нису могли бити тестирани (валидирани) због недовољног броја пацијената.
4. За све тестиране дијагнозе, модел је показао веома значајну разлику између површине испод ROC (Receiver-operator curves) крива и вредности од 0,5 ($p < 0,001$), а уочен је и висок степен сензитивности (више од 90%, осим калкулатора за хронични и акутни хепатитис) као и релативно висока специфичност (више од 75%), што указује на добру способност калкулатора да открије етиологију оштећења јетре.
5. Модел је показао највећу осетљивост за токсични и медикаментозни хепатитис, аутоимуни хепатитис и неалкохолни стеатохепатитис, док је специфичности била највиша код аутоимуног хепатитиса и токсичног и медикаментозног хепатитиса.
6. Модел који је резултат овог истраживања је показао задовољавајућу осетљивост и специфичност код одређених, важних, етиологија оштећења јетре.
7. Клиничари би модел требало да сматрају помоћним средством за брзо скенирање пацијената и усмеравање даље дијагностике, укључујући по потреби, златни стандард ради дефинитивне етиолошке дијагнозе оштећења јетре.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром на горе наведено, Комисија оцењује да ова докторска дистертација даје нова и значајна сазнања о моделу који је показао задовољавајућу осетљивост и специфичност код одређених, важних, етиологија оштећења јетре. Јасно је да модел није замена за детаљне дијагностичке алгоритме и методе које су већ коришћене за проналажење узрока оштећења јетре, али би могао бити корисно средство за брзу оријентацију при првом сусрету са пацијентом чији су резултати лабораторијских тестова јетрене функције абнормални. Клиничари не треба да се ослањају на овај модел ради дефинитивне етиолошке дијагнозе оштећења јетре; требало би да се сматра помоћним средством за брзо скенирање таквих пацијената и усмеравање даље дијагностике, укључујући по потреби, златни стандард.

Потребне су додатне студије како би се добила потпуна слика о дијагностичкој вредности метода, обзиром да потпунији подаци о лабораторијским параметрима могу повећати прецизност процене дијагностичке тачности и њен опсег.

У будућности овај калкулатор би могао постати доступан клиничарима као бесплатна апликација на паметним телефонима, тако да би га могли лако и брзо користити код првог сусрета са пацијентом са абнормалним вредностима тестова јетрене функције.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су једном делом објављени у виду оригиналног рада у часопису од међународног значаја. Планирано је да преостали резултати овог истраживања буду публиковани у истакнутим часописима од међународног значаја, као и да буду приказани на научним и стручним скуповима у форми усмене презентације.

ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног, Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата др Нарцисе Петровић-Субић, под називом „**Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичког модела**“, сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно постављено, засновано на савременим сазнањима и валидној методологији.

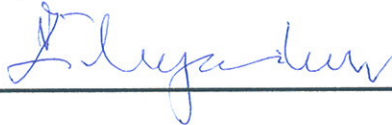
Комисија закључује да је докторска дисертација кандидата др Нарцисе Петровић-Субић под менторством **проф. др Слободана Јанковића**, представља оригинални научни допринос и од практичног и научног значаја.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Процена узрока абнормалних резултата лабораторијских тестова оштећења јетрене функције коришћењем математичког модела**“ кандидата др Нарцисе Петровић-Субић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

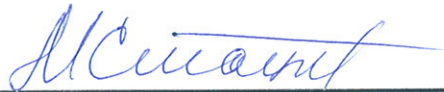
Проф. др Жељко Мијаиловић

Ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник



Проф. др Марија Станић

Редовни професор Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Математичка анализа са применама, члан



Доц. др Валентина Николић

Доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан



У Крагујевцу, 25.02.2019. године