

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

IZVEŠTAJ O ZAVRŠENOJ DOKTORSKOJ TEZI

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 17.11.2011. godine imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije kandidata dr Jelene Kovač, pod naslovom: “Procena fibroze jetre kod bolesnika sa holestatskim hepatitisima na osnovu parametara dobijenih laboratorijskim analizama, fibroskenom i magnetnom rezonancom”, u sastavu:

1. Prof. dr Đordije Šaranović, Centar za Radiologiju i magnetnu rezonancu, KCS
2. Prof. dr Dragan Tomić, Institut za gastroenterohepatologiju, KCS
3. Doc. dr Dragana Đilas-Ivanović, Centar za imidzing dijagnostiku, Institut za onkologiju Sremska Kamenica, Medicinski fakultet Novi Sad

Mentor doktorske disertacije je Doc. dr Ružica Maksimović, a komentor Prof. dr Rada Ješić-Vukićević.

A. Prikaz sadržaja disertacije:

Doktorska teza Dr Jelene Kovač sadrži sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Sastavni delovi teze su i apstrakt na srpskom i engleskom jeziku, sadržaj i skraćenice. Rad je napisan na 106 strana i sadrži 7 tabela i 37 slika.

B. Opis postignutih rezultata:

Poglavlje **Rezultati** sadrži grafički i tabelarni prikaz dobijenih rezultata. Dobijeni rezultati su detaljno prikazani na 31 strani i grupisani su u tri celine. U prvom delu su pregledno izložene osnovne karakteristike pacijenata kao i morfološke karakteristike pacijenata sa primarnom bilijarnom cirozom (PBC) i primarnim sklerozirajućim holangitisom (PSC) dobijene pregledom magnetnom rezonancom (MR) i magnetno rezonantnom holangiografijom (MRCP). Rezultati istraživanja pokazali su da je kod pacijenata sa PBC-om najčešći tip morfološke promene parenhima bio difuzna hepatomegalija, a dobijeni nalaz bio je u pozitivnoj korelaciji sa stadijumom bolesti. Najčešći tip fibroze bio je fibroza u obliku mreže ili čipke. Kod 93% pacijenata sa razvijenom cirozom jetre uočena je mikronodularna ciroza. Limfadenopatija je nađena kod 60.6% pacijenata i ovaj nalaz je bio u pozitivnoj korelaciji sa stadijumom bolesti. Slično tome, znaci portne hipertenzije opisani su kod pacijenata sa odmaklom fibrozom i cirozom jetre. Pokazano je da je periportni halo znak visoko specifičan za dijagnozu PBC-e i da je njegova učestalost veća kod pacijenata sa odmaklom fibrozom. U ranim stadijumima bolesti kod 85.7% pacijenata uočen je periportni hiperintenzitet. Primenom MRCP-a kod 7 pacijenata uočena su diskretna suženja intrahepatičnih žučnih puteva. Najčešći vid morfoloških promena parenhima jetre kod pacijenata sa PSC-om bio je hipertrofija medijalnih i lateralnih segmenata levog režnja. Od ostalih nalaza uočeni su periferni hiperintenzitet, periportni hiperintenzitet i limfadenopatija. MRCP pregledom kod 78.6% pacijenata su uočene iregularnosti žučnih puteva. U drugom delu teze ispitivan je značaj neinvazivnih metoda (serološki testovi, fibrosken i difuzion magnetna rezonanca) u evaluaciji fibroze kod pacijenata sa holestatskim hepatitisima. Od svih seroloških markera, APRI skor i Forn-ov indeks pokazali su najveću senzitivnost i specifičnost za predikciju pojedinih stadijuma fibroze. Statistički značajna pozitivna korelacija pokazana je između vrednosti fibroskena i stadijuma fibroze kod holestatskih hepatitisa. Primenom ROC (receiver operating curve – ROC) analize pokazano je da fibrosken ima visoku dijagnostičku tačnost za predikciju stadijuma fibroze kod pacijenata sa PBC-om i PSC-om. Primenom Spearman-ovog testa korelacije pokazana je značajna negativna korelacija kako između ADC (apparent diffusion coefficient – ADC) vrednosti

i patohistološkog stadijuma PBC, tako i između ADC vrednosti i stadijuma fibroze holestatskih hepatitisa. Nasuprot tome, nije pokazana značajna korelacija između ADC vrednosti i stadijuma nekroinflamatorne aktivnosti, kao ni između ADC vrednosti i stepena steatoze jetre. Naši rezultati pokazali su da je ADC vrednost dobijena za bilo koju *b* vrednost značajan prediktor stadijuma fibroze. Osim toga, uočeno je da sa porastom stadijuma fibroze jetre dolazi do smanjenja segmentnih ADC varijacija. Poređenjem ADC vrednosti i fibroskena pokazano je da fibrosken ima statistički značajno veću senzitivnost i specifičnost za prediciju stadijuma fibroze.

C. Upporedna analiza rezultata sa rezultatima iz literature:

Morfološke karakteristike pacijenata sa PBC-om ispitivane su u nekoliko prethodnih studija. Naše istraživanje uključilo je veći broj pacijenata sa PBC-om i ukazalo na učestalost karakteristika bolesti u pojedinim stadijumima bolesti. Rezultati našeg istraživanja u saglasnosti su sa nalazima Kobayashi i sar. (2001) koje je pokazalo visoku učestalost periportnog halo znaka i periportnog hiperintenziteta kod pacijenata sa PBC-om. Osim toga, naša studija ukazala je da se periportni halo znak kao visoko specifičan za PBC može videti i u početnom stadijumu bolesti, što ukazuje na heterogenost razvoja fibroze kod ovih pacijenata. Limfadenopatija, znaci portne hipertenzije opisani su sa većom učestalošću kod pacijenata u odmaklim stadijumima bolesti, slično rezultatima Haliloglu i sar. (2010). Analizom MRCP nalaza kod pacijenata sa PSC-om uočili smo da karakterističan nalaz brojaničastog proširenja žučnih puteva kod 6 pacijenata, dok su potpuno obliterated periferni žučni putevi ("pruned tree") postojali kod 3 pacijenta. Slične rezultate dobili su i Düşünceli i sar. (2005). Osim toga, u skladu sa nalazima Dodd i sar. (2001) naši rezultati pokazali su da je kod većine pacijenata sa PSC-om bila razvijena makronodularna ciroza jetre. Područja visokog intenziteta signala u T2-weighted sekvenci uočena su kod 21.4% naša pacijenta. Ovi rezultati u saglasnosti su sa nalazima Ito i sar. (1999) koji su slične promene opisali kod 37% pacijenata sa PSC-om.

Nekoliko pratećih studija ispitalo je značaj seroloških markera i fibroskenu u proceni fibroze jetre kod holestatskih hepatitisa (Corpechot i sar., 2006; Sebastiani i sar., 2006). Međutim, značaj difuzione MR, kao i istovremena analiza svih neinvazivnih metoda još uvek nije opisan. Stoga, bilo je od interesa ispitati i uporediti pomenute neinvazivne procedure u evaluaciji fibroze kod pacijenata sa holestatskim hepatitisima, kao i utvrditi značaj standardnih MR sekvenci kod ovih pacijenata. Prethodna istraživanja (Alempijevic i sar., 2009; Friedrich-Rust i sar., 2010) pokazala su da se APRI skor, AST/ALT, AST/broj trombocita i ALT/AST mogu primeniti kao značajni prediktori stadijuma bolesti. Saglasno tome, naši rezultati pokazali su da se APRI skor može koristiti za predikciju uznapredovale fibroze sa senzitivnošću od 85.2% i specifičnošću od 80.0%. Osim toga, ovo istraživanje pokazalo je da je Forn-ov indeks takođe značajan serološki marker za evaluaciju fibroze. Slično rezultatima Corpechot i sar. (2006) i Gomez-Dominguez i sar. (2008), naše istraživanje je pokazalo da se vrednost fibroskenu od 10.2 kPa može primeniti za predikciju umerene fibroze sa senzitivnošću od 94% i specifičnošću od 93%, a vrednost od 15.7 kPa određuje tešku fibrozu sa senzitivnošću od 97% i specifičnošću od 99%. Poređenjem fibroskenu i seroloških testova, pokazali smo da je fibrosken statistički značajno precizniji i tačniji u određivanju stadijuma fibroze. Osim toga, naše istraživanje pokazalo je da se primenom difuzione MR može precizno razlikovati blaga i umerena ($F \leq 2$) od teške fibroze ($F \geq 3$). Slične rezultate dobili su Lewin i sar. (2007) ukazujući da se difuziona MR već može uspešno koristiti kao zamena za biopsiju jetre kod pacijenata blagom, umerenom i teškom fibrozom. Takođe smo ustanovili da se primenom ADC vrednosti može odrediti stadijum fibroze sa visokom senzitivnošću i specifičnošću. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da kod pacijenata sa blagom i umerenom fibrozom postoje statistički značajne razlike između ADC vrednosti dobijenih za pojedine segmente jetre. Nasuprot tome, Sandrasegaran i sar. (2009) nisu ustanovili segmentne razlike ADC vrednosti kod pacijenata sa virusnim C hepatitisom. Moguće objašnjenje za ove rezultate je što je u pomenutom istraživanju najveći broj pacijenata bio u trećem i četvrtom stadijumu bolesti, gde je fibroza već zahvatila sve segmente u sličnom obimu.

D. Objavljeni rezultati koji čine deo teze:

1. Kovač JD, Daković M, Stanisavljević D, Alempijević T, Ješić R, Seferović P, Maksimović R. Diffusion-weighted MRI versus transient elastography in quantification of liver fibrosis in patients with chronic cholestatic liver diseases. Eur J Radiol. 2011 Nov 17. [Epub ahead of print]
2. Kovač JD, Ješić R, Stanisavljević D, Kovač B, Banko B, Seferović P, Maksimović R. Integrative role of MRI in the evaluation of primary biliary cirrhosis. Eur Radiol. 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]

E. Zaključak:

Naučni doprinos doktorske teze kandidata dr Jelene Kovač ogleda se u sveobuhvatnoj analizi značaja neinvazivnih metoda u proceni fibroze jetre, kao i morfoloških karakteristika jetre kod pacijenata sa holestatskim hepatitisima. Prema našem saznanju, istraživanje obuhvaćeno ovom disertacijom je prvo koje se odnosi na ispitivanje i komparaciju neinvazivnih dijagnostičkih metoda u proceni stadijuma fibroze jetre kod autoimunih hepatitisa. Razvoj neinvazivnih procedura smanjiće potrebu za biopsijom jetre, čime bi se obezbedio značajno veći komfor za pacijenta i izbegle moguće komplikacije biopsije. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da primena magnetne rezonance može značajno doprineti dijagnostici holestatskih hepatitisa, kao i ranom otkrivanju komplikacija bolesti.

Primenom difuzione MR i dobijanjem ADC mape moguće je utvrditi segmente koji su najviše zahvaćeni procesom fibroze. Pošto novija istraživanja pokazuju da fibroza jetre nije uniforman proces, određivanje stadijuma fibroze po segmentima može u budućnosti omogućiti ciljanu biopsiju, čime bi se broj lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata značajno smanjio.

Na osnovu izloženih podataka Komisija je pozitivno ocenila ovu doktorsku tezu i predlaže Naučnom Veću Medicinskog fakulteta u Beogradu da odobri odbranu završene doktorske teze dr Jelene Kovač pod naslovom: *“Procena fibroze jetre kod bolesnika sa holestatskim hepatitisima na osnovu parametara dobijenih laboratorijskim analizama, fibroskenom i magnetnom rezonancom”*.

U Beogradu, 05.12.2011. godine

Mentor:

Doc. dr Ružica Maksimović

Komentor:

Prof. dr Rada Ješić-Vukićević

Komisija za ocenu završene doktorske teze:

1. Prof. dr Đorđije Šaranović, predsednik

2. Prof. dr Dragan Tomić

3. Doc. dr Dragana Đilas-Ivanović
