

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-250 од 14.05.2025. године именована је Комисија за оцјену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата др Горана Бокана под насловом "Клиничко-лабораторијски показатељи и скоринг системи у предикцији морталитета алкохолном индукованог јетреног оштећења" (у даљем тексту: Комисија¹) у сљедећем саставу:

1. Проф.др Наташа Здравковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Факултет медицинских наука Крагујевац, предсједник комисије,
2. Доц.др Јелена Владичић Машић, доцент, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Фоча, члан комисије.
3. Доц.др Верица Продановић, доцент, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Фоча, члан Комисије.

Комисија прегледала је и оцијенила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета, Универзитета у Источном Сарајеву, сљедећи

ИЗВЕШТАЈ

о оцјени урађене докторске дисертације

1.	Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области
Алкохолна цироза јетре представља терминалну фазу хроничног обољења јетре са високом смртношћу и значајним оптерећењем за здравствени систем. Упркос напретку у дијагностици и терапији, идентификација поузданих прогностичких модела који би предвидјели ток болести и ризик од фаталног исхода и даље представљају изазов. Докторска дисертација даје значајан допринос овој области анализом више скрининг система за процјену ризика, укључујући Child-Pugh, Model for End Stage Liver Disease (MELD), Chronic Liver Failure - Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C AD) и нови, ауторизовани скрининг систем, Alcoholic Liver Cirrhosis Survival Score (ALCSS), са циљем да се утврди њихова предиктивна вриједност у односу на тромјесечни и годишњи морталитет пацијената са декомпензованом алкохолном цирозом. Резултати истраживања могу имати значајан утицај на клиничку праксу, јер доприносе прецизнијој стратификацији ризика, персонализованом приступу у лијечењу и потенцијално бољем исходу пацијената.	
2.	Оцјена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области
Докторска дисертација је резултат оригиналног научног истраживања, јер на систематичан и аналитички начин процењује предиктивну вриједност различитих скоринг система у предвиђању смртности код пацијената са декомпензованом алкохолном цирозом јетре. Студија обухвата ретроспективно и проспективно праћење пацијената, коришћење више скорирајућих модела и развој новог ауторизованог скоринг система (ALCSS), који је анализиран у контексту његове дијагностичке и прогностичке прецизности.	

Оригиналност рада огледа се у:

- Поређењу различитих скоринг система на истом узорку пацијената, уз процјену њихове релативне вриједности у односу на краткорочну и дугорочну прогнозу,
- Развоју новог скоринг система (ALCSS) који укључује специфичне параметре болести, прилагођене пацијентима са алкохолном цирозом,
- Проучавању утицаја појединачних и синергистичких фактора (клиничких и лабораторијских) на прогнозу болести,
- Примјени статистичких метода у циљу квантификације предиктивне снаге сваког од параметара и скорирајућих модела.
- Овакво мултидимензионално истраживање представља новину у овој области, те рад има потенцијал да утиче на клиничку праксу, доношење одлука у лијечењу и будућа истраживања.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Истраживањем је обухваћено 123 пацијента са декомпензованом алкохолном цирозом јетре, који су праћени током одређеног временског периода (годину дана од момента постављања дијагнозе). Анализом добијених података утврђено је следеће:

Просјечна старост пацијената била је $59,09 \pm 9,316$ година.

Најчешће лабораторијске абнормалности укључивале су анемију (91,86%), тромбоцитопенију (84,55%), хипоалбуминемију (87,00%), хипербилирубинемiju (79,67%) и повишене вриједности AST (90,24%) и GGT (88,61%).

Најчешћи клинички знаци били су жутица (79,67%) и асцитес (69,91%).

Годишња смртност износила је 25,20%.

Најчешће коморбидности биле су срчана слабост, дијабетес и бубрежна инсуфицијенција. Поређењем прогностичких модела добијени су следећи закључци:

CLIF-C AD скор је боље предвиђао тромјесечну и годишњу смртност у односу на MELD и Child-Pugh скор.

ALCSS скор показао је највећу предиктивну вриједност на оба нивоа у линеарним анализама.

Синергистички предиктори попут асцитеса и хепатичне енцефалопатије били су бољи предиктори смртности на тромјесечном нивоу у односу на године живота и број леукоцита.

Хипербилирубинемija и потреба за хемодијализом били су бољи предиктори годишњег морталитета у односу на старост пацијента и број леукоцита.

Ови резултати представљају значајан допринос у разумијевању фактора ризика и могу помоћи у оптимизацији терапијских стратегија.

4. Оцјена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)²

Докторска дисертација у потпуности задовољава постављене захтјеве у погледу обима и квалитета истраживања, што се може анализирати кроз кључне сегменте рада:

Увод

Уводна секција је темељно структурирана, са јасним приказом проблема који се истражује. Аутор је кроз критички осврт на постојеће студије указао на ограничења тренутно доступних прогностичких модела и потребу за прецизнијим алатима у предвиђању смртности код пацијената са декомпензованом алкохолном цирозом јетре. Приказано је актуелно стање у области и значај истраживања, што је у складу са постављеном темом дисертације.

Циљеви истраживања

Циљеви су прецизно дефинисани и усклађени са научним проблемом који се анализира. Јасно је назначена потреба за компаративном процјеном постојећих скорирајућих система и развојем новог модела (ALCSS). Рад поставља реална и остварива истраживачка питања, а дефинисани примарни и секундарни циљеви одговарају савременим трендовима у персонализованој медицини и предиктивној гастроентерологији и хепатологији.

Материјал и методе

Методолошки дио је детаљан и пружа све потребне информације о критеријумима укључивања и искључивања пацијената, као и о методама статистичке анализе. Описане су предности и ограничења коришћених алата, што указује на ригорозан приступ истраживању. Посебно је значајно то што је нови скор (ALCSS) развијен на основу специфичних клиничких и лабораторијских параметара карактеристичних за ову групу пацијената, што оправдава иновативност рада.

Резултати

Резултати су приказани јасно и систематично, уз примјену одговарајућих статистичких метода. Приказана је разлика у предиктивној вриједности CLIF-C AD, MELD и Child-Pugh скорова у односу на краткорочну и дугорочну смртност. Нови скор ALCSS показао је највећу предиктивну снагу кориштењем линеарне регресионе анализе, што је аргументовано поткријењено статистичком анализом. Графички прикази и табеле су прегледни и омогућавају лакше разумијевање добијених резултата лабораторијских анализа, знакова декомпензације, компликација, коморбидитета и узрока смртности.

Дискусија

Дискусија је аналитички заснована и обухвата све кључне аспекте истраживања. Аутор је резултате ставио у контекст досадашњих студија, наглашавајући сличности и разлике. Критички су анализирани предности и ограничења коришћених метода, што указује на свијест о могућим пристрасностима у истраживању. Посебно је значајно то што је аутор указао на потенцијалну клиничку примјену новог скоринг система и могуће правце будућих истраживања.

Закључак

Закључак је у складу са постављеним циљевима и јасно резимира кључне налазе истраживања. Истакнута је важност примјене прецизнијих прогностичких модела у клиничкој пракси и потенцијал новог ALCSS система као алата за процјену смртности код пацијената са алкохолном цирозом. Рад има значајан допринос у области гастроентерологије и хепатологије и може послужити као основа за даља истраживања у овој области.

Литература

У раду је кориштено 187 библиографских јединица из области истраживања које су правилно наведене у тексту и у поглављу Литература.

5. Научни резултати докторске дисертације

Докторска дисертација представља значајан допринос у области гастроентерологије и хепатологије, посебно у контексту прогнозе исхода код пацијената са декомпензованом алкохолном цирозом јетре. Оригиналноост доприноса може се сагледати у више аспеката:

1. Развој новог прогностичког модела (ALCSS)

Један од најзначајнијих доприноса ове дисертације јесте конструисање и валидација новог скоринг система – ALCSS (Alcoholic Liver Cirrhosis Severity Score). Овај модел интегрише клиничке и лабораторијске параметре специфичне за популацију пацијената са алкохолном цирозом, чиме нуди прецизнију процјену смртности у односу на конвенционалне скореве попут MELD, Child-Pugh и CLIF-C AD у појединим аналитичким сегментима.

2. Компаративна анализа постојећих скоринг система

Дисертација доноси свеобухватну анализу предиктивне вриједности најчешће коришћених модела у процјени смртности код пацијената са декомпензованом цирозом. Овакав приступ омогућава боље разумијевање њихових предности и ограничења у клиничкој примјени. Посебно је значајно што је истраживање спроведено на хомогеној групи пацијената са алкохолном цирозом, што повећава интерну валидност добијених резултата.

3. Примјена статистичких алгоритама у медицинској прогностици

Аутор је у истраживању користио напредне статистичке методе и алгоритме ради креирања и валидације новог скоринга. Овакав приступ представља унапређење досадашњих метода у гастроентерологији и хепатологији и указује на важност примјене савремених аналитичких техника у персонализованој медицини.

4. Клинички значај и потенцијална примјена

Оригиналност рада није само у научном већ и у практичном доприносу. Уколико се нови модел покаже ефикасним у ширим студијама, он би могао постати важан алат у клиничкој пракси, помажући у доношењу одлука о лијечењу, трансплантацији и предвиђању компликација код пацијената са алкохолном цирозом.

6. Примјенљивост и корисност резултата у теорији и пракси³

Резултати истраживања имају висок степен примјенљивости у клиничкој пракси, нарочито у области гастроентерологије и хепатологије. Кључни аспекти практичне употребе укључују:

1. Унапређење процјене ризика код пацијената са алкохолном цирозом јетре

Добијени подаци показују да је CLIF-C AD скор супериорнији у предвиђању краткорочног и дугорочног морталитета у поређењу са MELD и Child-Pugh скором. Ово омогућава бољу стратификацију пацијената по степену ризика, што је од кључног значаја за одлуке о терапији и праћењу.

2. Потенцијална примјена новог скор (ALCSS) у клиничкој пракси

Развој и тестирање новог модела (ALCSS) отвара могућност његове шире употребе као поузданог алата у процјени смртности код пацијената са алкохолном цирозом.

3. Оптимизација терапијских стратегија

Боља идентификација пацијената са високим ризиком омогућава правовремено укључивање интензивнијих терапијских мјера, укључујући трансплантацију јетре, респираторну и бубрежну подршку, као и агресивније управљање компликацијама попут асцитеса, хепатореналног синдрома и хепатичне енцефалопатије.

4. Прилагођавање клиничких смјерница

Добијени резултати могу утицати на ревизију постојећих протокола у лијечењу алкохолне циррозе, посебно у погледу употребе скоринг система за процјену mortalитета и ризика од декомпензације.

5. Могућност интеграције у електронске медицинске системе

С обзиром на то да је предиктивни модел изграђен на статистичким алгоритмима, постоји могућност његове дигитализације и интеграције у болничке електронске системе ради аутоматске процјене ризика код хоспитализованих пацијената.

7. Презентовање резултата научној јавности⁴

1. **Bokan G**, Mavija Z. CLIF-C AD score versus MELD score in predicting mortality in alcoholic liver cirrhosis patients. *Biomedicinska istraživanja*, 2021; 12(2):170-174.
2. **Bokan G**, Kovačević M, Zdravković N, et al. (January 31, 2025) Significance of Laboratory Findings and Esophageal Varices in Male Patients With Decompensated Alcoholic Liver Cirrhosis: A Single-Center Experience. *Cureus* 17(1): e78274. doi:10.7759/cureus.78274
3. **Bokan G**, Mavija Z, Kovačević M, Bokonjić D, Prodanović V. Prevalence of the Most Common External Manifestations and Comorbidities in Men with Decompensated Alcoholic Liver Cirrhosis. (Rad prihvaćen za publikaciju u časopisu Vojnosanitetski pregled - naknadna publikacija)

8. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ⁵

Докторска дисертација под називом „Клиничко-лабораторијски показатељи и скоринг системи у предикцији mortalитета алкохолом индукованог јетрног оштећења“ испуњава све захтјеве високог научног стандарда и пружа значајан допринос области гастроентерологије и хепатологије. Кандидат је детаљно анализирао различите скорове, као што су CLIF-C AD, MELD, Child-Pugh и ALCSS, као и синергистичке предикторе у циљу процјене предикције mortalитета код пацијената са декомпензованом алкохолном циррозом јетре. Ово истраживање представља кључни корак у пружању бољих алата за прогнозу болести и оптимизацију терапијских стратегија.

На основу свега претходно поменутог, Комисија једногласно предлаже да Наставно-научно вијеће Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву прихвати извјештај о урађеној докторској дисертацији и одобри јавну одбрану докторске дисертације кандидата др Горана Бокана, којом ће стећи звање доктора медицинских наука.

¹ Комисија мора бити именована у складу са чланом 40. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву

² Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилаз у доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података.

³ Истаћи посебно примјењивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе.

⁴ У складу са чланом 37. Правилника о студирању на трећем циклусу студија на Универзитету у Источном Сарајеву.

⁵ У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторанд стиче одбраном тезе.

Мјесто: Фоча
Датум: 29.05.2025. године

Комисија:

1. Проф.др Наташа Здравковић, ванредни професор, ужа научна област Интерна медицина, Факултет медицинских наука Крагујевац, предсједник комисије,

2. Доц.др Јелена Владичић Машић, доцент, ужа научна област Онкологија, Медицински факултет Фоча, члан комисије,

3. Доц.др Верица Продановић, доцент, ужа научна област Интерна медицина, Медицински факултет Фоча, члан Комисије.

Издвојено мишљење⁶:

1. _____, у звању _____ (НО _____, УНО

⁶ Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издвојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије (члан комисије који је издвојио мишљење потписује се испод навода о издвојеном мишљењу)

_____, Универзитет _____,
Факултет _____ у _____, члан Комисије;

Образложење:
