

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 30.06.2023. godine, 14/XV-3/3-GP, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Povezanost antifosfolipidnog sindroma sa kliničkim ispoljavanjem i pojavom komplikacija kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom“

kandidata dr Gordane Petrović, zaposlene u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije Dr Vukan Čupić u Beogradu. Mentor je prof. dr Srđan Pašić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Sanvila Rašković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. Dr Mirjana Šefik Bukilica, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Borko Milanović, docent Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Gordane Petrović napisana je na ukupno 99 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 27 tabela, 8 grafikona i jedna slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su date definicije bolesti-sistemskog eritemskog lupusa i antifosfolipidnog sindroma. Opisane su epidemiološke karakteristike, patofiziološki mehanizmi značajni u nastajanju ovih bolesti, karakteristike kliničkih prezentacija u periodu detinjstva, novi

kriterijumi koji se primenjuju u dijagnostikovanju sistemskog eritemskog lupusa, i razmatranja u vezi sa dijagnostikom antifosfolipidnog sindroma, s obzirom na karakteristična ispoljavanja ove bolesti kod dece. Na adekvatan način opisani su terapijski principi ovih sistemskih autoimunskih bolesti. Takođe, detaljno su prikazane mogućnosti procene aktivnosti bolesti brojnim upitnicima, indeksima i skorovima koji se danas primenjuju.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od procene učestalosti pojave antifosfolipidnih antitela (aPLA) kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom (cSEL), analize karakteristika (učestalost, vrednosti koncentracija) svakog od antifosfolipidnih antitela i analize povezanosti njihovog prisustva sa ispoljavanjem kliničkih manifestacija i pojavom komplikacija kod odvih bolesnika. Takođe, cilj je bio i utvrđivanje uticaja antifosfolipidnih antitela na aktivnost bolesti pacijenata obolelih od sistemskog eritemskog lupusa.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o studiji preseka uz retrospektivnu analizu početnih parametara bolesti (kliničkih i laboratorijskih), terapije, ishoda bolesti (lupus nefritis, zahvaćenost nervnog sistema, tromboza). Merenja su vršena u trenutku dijagnostikovanja SEL, nakon praćenja od jedne, odnosno tri godine trajanja bolesti. Istraživanje je sprovedeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", tercijarnom pedijatrijskom centru. Ovom studijom obuhvaćeno je 40 bolesnika; dijagnoza bolesti postavljena je na osnovu klasifikacionih kriterijuma Američkog koledža za reumatologiju (American College of Rheumatology, ACR) iz 1997. godine. Praćenje karakteristika krvnih slika sprovedeno je u hematološkoj, a koagulacionog statusa u laboratoriji za transfuziologiju Instituta za majku i dete. Određivanje i praćenje prisustva i vrednosti autoantitela specifičnih za SEL (ANA, anti ds DNA) i vrednosti komponenata komplemента vršeno je u imunološkoj laboratoriji Instituta za majku i dete i u Odeljenju za visokospecijalizovanu in vitro dijagnostiku alergoloških i imunoloških oboljenja Kliničkog centra Srbije. Analizirani su rezultati dijagnostike antikardiolipinskih (aCLA) antitela, antitela protiv β 2 glikoproteina 1 (β 2GPI), lupus antikoagulansa (LA) u trenutku dijagnostikovanja bolesti i tokom praćenja (nakon godinu dana i nakon tri godine). Aktivnost bolesti procenjivana je validiranim kliničkim indeksom, SLEDAI skorom (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), a pojava tkivnog oštećenja međunarodno prihvaćenim skorom, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology-Damage Index; SLICC/ACR DI; SDI) u trenutku dijagnostikovanja bolesti, nakon godinu dana, i nakon tri godine praćenja.

U cilju izvođenja neophodnih statističkih testiranja, korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows (27.0)

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.

U poglavlju **literatura** navedene su 222 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije "Povezanost antifosfolipidnog sindroma sa kliničkim ispoljavanjem i pojavom komplikacija kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom", autora dr Gordane Petrović, konstatovano je da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 9%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, dok jedan deo podudarnosti proističe iz prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnikao postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati su prikazani tabelama i graficima. Ispitivanjem je obuhvaćeno 40 pacijenata pedijatrijskog uzrasta sa sistemskim eritemskim lupusom. Kohorta koja je, u momentu dijagnostikovanja SEL imala permanentno prisustvo aPLA (potvrđeno ponovljenim određivanjem nakon 12 nedelja), nazvana aPLA pozitivna grupa, obuhvatila je 17 dece (42,5%), a grupu dece koja su imala SEL bez aPLA, ili su ona bila tranzitorno prisutna,

aPLA negativnu grupu, činila su 23 deteta (57,5%). U obuhvaćenoj grupi ispitanika 77,8% bolesnika bio je ženskog pola, u aPLA pozitivnoj grupi 64,7%, a u aPLA negativnoj 87%. Prosečan uzrast na početku bolesti bio je 12,35 godina, a u vreme postavljanja dijagnoze 12,4 godine. Tok bolesti praćen je kroz kliničke i laboratorijske parametre. Kod naših bolesnika česte su bile konstitucijske tegobe, javile su se kod 75% i mukokutane manifestacije, bile su prisutne kod 87,5% bolesnika. Zahvaćenost hematopoetskog sistema registrovana je kod oko 40%, a pozitivnost Coombs-ovog testa kod 77,5% bolesnika. Leukopenija se češće javljala u aPLA pozitivnoj grupi. Afekcija bubrega uočena je kod 12 bolesnika (30%), a nervnog sistema kod 5% pacijenata. Praćenjem karakteristika aPLA utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u učestalosti i vrednosti antitela u aPLA pozitivnoj grupi sve vreme praćenja, kada govorimo o aCLA, na početku i nakon godinu dana, kada su u pitanju β 2GP1, i na kraju treće godine kada pratimo LA. Najzastupljenije antitelo bilo je LA. Značajna promena u vrednosti titra antitela tokom praćenja uočena je u IgG izotipu aCLA. Statistički značajna razlika između grupa, kada govorimo o kliničkim manifestacijama bolesti u vreme postavljanja dijagnoze, uočava se samo kada su u pitanju ispoljavanje umora (p 0,026) i artralgijske (p 0,049). Nakon godinu dana praćenja statistički značajna razlika postoji kada govorimo o kožnim manifestacijama (pojava raša) i zahvaćenosti seroza, ali se gubi u daljem praćenju, i nakon tri godine se ne uočava. Naši podaci ne pokazuju statistički značajnu razliku između grupa ispitanika u vezi sa ispitivanim parametrima koagulacije (PT, aPTT) i d dimera. Međutim, u grupi dece sa aPLA veći je procenat onih kod kojih je uočena produžena vrednost aPTT. Takođe, vrednost d dimera je sve vreme veća u aPLA pozitivnoj grupi. Nije uočena statistički značajna razlika u verovatnoći pojave lupus nefritisa i neuroloških manifestacija između opisanih grupa dece. Pojava tromboze registrovana je kod jednog pacijenta u aPLA pozitivnoj grupi. Nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima SLEDAI skora između grupa ispitanika, ali je evidentan veći skor u aPLA pozitivnoj grupi, kao i manjavrednost promene skora tokom praćenja kod ovih bolesnika.

Analizom povezanosti vrednosti aPLA sa SLEDAI skorom, uočena je statistički značajna povezanost samo na početku bolesti između SLEDAI skora i vrednosti β 2GP1IgM. U aPLA pozitivnoj grupi srednji SDI je bio 3,6, dok je kod aPLA negativnih pacijenata

iznosio 1,4. Kod aPLA pozitivne dece rizik od oštećenja je bio dva i po puta veći nego kod aPLA negativnih pacijenata. Poredeći SLEDAI skor, kao pokazatelj aktivnosti bolesti I SDI koji ukazuje na stepen oštećenja tkiva, zaključeno je da u trećoj godini praćenja postoji statistički značajna povezanost između dva skora u obe grupe pacijenata. Što je veća aktivnost bolesti, to je posledično veće oštećenje tkiva.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Sistemske eritemske lupus i antifosfolipidni sindrom su retke bolesti u detinjstvu, a istraživanja koja su se bavila utvrđivanjem uticaja aPLA na kliničku ekspresiju i aktivnost bolesti kod dece sa SEL u svetskoj literaturi su retka. Studije o karakteristikama aPLA i značaju njihovog prisustva, kada govorimo o regionu, u prethodnom periodu, sprovedene su u Sloveniji. U Srbiji, do sada, istraživanja karakteristika antifosfolipidnih antitela i značaja njihovog prisustva kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom nisu vršena .

U svetu su brojne studije pokazale da od 38% do 75% pacijenata sa cSEL ima najmanje jedan oblik aPLA (Avčin i saradnici, 2008, Soybilgic i saradnici, 2020, Rosina i saradnici, 2021), što je u skladu sa rezultatima našeg istraživanja. Brojni radovi izveštavaju o prisustvu različitih kliničkih manifestacija kod aPLA pozitivne dece sa SLE. Naši podaci su pokazali da pacijenti sa antitelima imaju češće hematološke, mukokutane i konstitucijske manifestacije na početku i tokom perioda praćenja, što se poklapa sa rezultatima drugih istraživača (Avčin i saradnici, 2007., 2008., Toplak i saradnici, 2016.)

Neke studije su ispitivale povezanost aPLA sa neuropsihijatrijskim manifestacijama kod pedijatrijskog SEL. U jednoj kanadskoj studiji, ove manifestacije su uočene kod 26% pacijenata tokom trogodišnjeg praćenja, a utvrđeno je da je prevalencija antiβ2GP1 antitela značajno veća u grupi pacijenata sa neuropsihijatrijskom bolešću u poređenju sa onima bez ovih simptoma (Avčin i saradnici, 2007). Prema literaturi, horeja je opisana kao izolovana klinička manifestacija kod aPLA pozitivnih pacijenata sa SEL. U našem istraživanju nije utvrđena značajna povezanost prisustva aPLA i pojave neuroloških ili

psihijatrijskih, kao ni renalnih manifestacija. Neke studije sprovedene u pedijatrijskoj populaciji sugerišu značajnu povezanost pozitivnosti aPLA sa aktivnošću i pojavom oštećenja tkiva kod pacijenata sa SEL (Descloux i saradnici, 2008, Bruner i saradnici, 2022, Campos i saradnici, 2003, Avčin i saradnici, 2008). Rezultati našeg istraživanja sugerišu da se kod pacijenata sa cSEL koji na početku bolesti imaju veće vrednosti IgM izotipa β 2GP1, mogu očekivati veće vrednosti SLEDAI skora. Pored toga, veća aktivnost bolesti ukazuje na posledično veće oštećenje tkiva tokom praćenja. Ovi zaključci su u skladu sa rezultatima nekih drugih istraživača. Bruner i saradnici istraživali su vezu između aktivnosti bolesti i oštećenja tkiva kod 66 prospektivno praćene dece sa SEL i otkrili da je kumulativna aktivnost bolesti tokom vremena najbolji prediktor razvoja oštećenja bolesti. Campos i saradnici. nisu pronašli linearnu korelaciju između IgG ili IgM aCLA antitela i aktivnosti SEL u svojim istraživanjima, kada se razmatraju srednje vrednosti aCLA i srednje vrednosti SLEDAI. Međutim, neke pedijatrijske studije sugerišu da se vrednosti aCLA mogu promeniti sa promenama u aktivnosti SEL. Studija praćenja 137 pacijenata sa cSEL, koju su sproveli Avčin i saradnici, pokazala je pozitivnu korelaciju titara aCLA sa SLEDAI (21). Konačno, naša studija je pokazala da pacijenti sa cSEL, aPLA pozitivni, imaju dva i po puta veći rizik od oštećenja tkiva u poređenju sa aPLA negativnim pacijentima, što je slično rezultatima dobijenim od strane francuskih istraživača (Desloux, 2008) koji dokazuju da je prisustvo aPLA utrostručilo rizik od oštećenja.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. **Petrović G**, Pašić S, Soldatović I. Association of Antiphospholipid Antibodies with Clinical Manifestations in Children with Systemic Lupus Erythematosus. *J. Clin. Med.* 2023; 12(4): 1424 **IF 4,97, M21**

2. **Petrović G**, Pašić S. Antifosfolipidni sindrom kod dece. *Med Podml.* 2023; 74(2)

DOI 10.5937/mp74-42885

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Povezanost antifosfolipidnog sindroma sa kliničkim ispoljavanjem i pojavom komplikacija kod dece sa sistemskim eritemskim lupusom**” dr Gordane Petrović je urađena prema svim principima naučnog istraživanja.

Predstavlja originalni i samostalni naučni rad iz oblasti pedijatrijske imunologije sa aktuelnom i značajnom naučnom hipotezom iz koje slede adekvatni cijevi. Za proveru naučne hipoteze postavljenih ciljeva istraživanja korišćena je odgovarajuća metodologija koja je detaljno opisana. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani, a iz njih izvedeni odgovarajući zaključci. Disertacija je napisana jasnim i preciznim stručnim jezikom, i omogućava sveobuhvatni pristup temi istraživanja. U diskusiji se jasno razmatraju rezultati dosadašnjih objavljenih istraživanja savremenih autora o povezanosti sistemskog eritemskog lupusa i antifosfolipidnog sindroma u detinjstvu.

Kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja prisustva antifosfolipidnih antitela na kliničku ekspresiju, tok i ishod bolesti kod pedijatrijskih pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Gordane Petrović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.07.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Sanvila Rašković

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica

Doc. dr Borko Milanović

Mentor:

Prof. dr Srđan Pašić
