

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.5.2018. godine, broj 5940/16-PV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Povezanost izmenjene funkcije šake sa težinom bolesti i kvalitetom
života bolesnika sa sistemskom sklerozom“**

kandidata dr Predraga Vidakovića, zaposlenog na Institutu za reumatologiju u Beogradu.

Mentor je Prof. dr Nemanja Damjanov.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marija Radak Perović, Medicinski fakultet u Beogradu
2. Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica, Medicinski fakultet u Beogradu
3. Doc. dr Bojana Stamenković, Medicinski fakultet u Nišu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Predraga Vidakovića napisana je na ukupno 140 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi 20 tabela, 8 grafikona, 8 priloga i 8 upitnika. Korišćena literatura sadrži 249 referenci. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodnom** delu date su osnovne karakteristika sistemske skleroze i detaljno su prikazane manifestacije koje se odnose na oštećenja na šakama i prstima.

Kao **cilj** rada je zadato da se kod bolesnika sa SSc proceni povezanost izmenjene funkcije šake sa promenama na unutrašnjim organima, sa aktivnošću bolesti, sa težinom bolesti, sa kvalitetom života i sa radnom sposobnošću.

U poglavlju **bolesnici i metode** navodi se da je ispitivanje sprovedeno u Institutu za reumatologiju u Beogradu na 50 punoletnih hospitalizovanih bolesnika sa dijagnozom SSc (bez pridruženih drugih sistemskih bolesti vezivnog tkiva) postavljenom prema preporukama EULAR-a, koje su revidirane 2013. god. u zajedničkom odboru EULAR-a i ACR-a. Na rukama su mereni obim pokreta zglobova podlaktice (šake- ručja i posebno prstiju šaka) u stepenima, snaga mišića prstiju šaka manuelnim mišićnim testom u procentima, rasprostranjenost kožnih promena modifikovanim Rodnanovim kožnim skorom, funkcije podlaktice (i posebno šaka sa prstima) HAMIS testom, stanje kapilara na prstima ruku kapilaroskopijom i koštanozglobne promene radiografijom šaka. Promene na unutrašnjim organima ispitivane su radiografijom i kompjuterizovanom tomografijom pluća, merenjem FVC, DL_{CO}, EKG, ehokardiografijom, endoskopijom jednjaka i klirensom kreatinina. Od laboratorijskih analiza određivana su skleroderma-specifična antitela i nespecifični pokazatelji zapaljenja. Za procenu drugih promena vezanih za SSc korišćeni su: za procenu težine bolesti SysQ i TIFS upitnik, za procenu aktivnosti bolesti EScSG indeks, za procenu kvaliteta života SF-36 upitnik i za procenu radne sposobnosti WAI indeks.

U statističkoj obradi korišćena je deskripcija dobijenih podataka, Studentov t test, test sume rangova (Mann-Whitney test), neparametarska analiza varijanse po Kruskal-Valisu, poređenje grupa testom po Kolmogorov-Smirnovu, analiza atributivnih obeležja Pirsonovim hi kvadrat testom i Fišerovim testom. Kod analize povezanosti i međusobnog uticaja posmatranih faktora korišćena je parametarska korelacija i regresija. U svim primenjenim metodama nivo značajnosti bio je 0,05.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U delu **rezultati** se precizira da su u obradu uključene 43 (86.0%) osobe ženskog i 7 (14.0%) osoba muškog pola. Zaposlenih je bilo 22 (44.0%), a nezaposlenih 28 (56.0%) osoba. Prosečno trajanje bolesti iznosilo je 6.4 godine: kod žena 6.6 godina, kod muškaraca 5.0 godina, pri čemu razlika u trajanju bolesti među polovima nije bila statistički značajna

Na šakama i prstima ruku nađeno je zadebljanje kože (na šakama u 78.0%, na prstima u 96.0% slučajeva), promene na kapilarima prstiju (po Cutolo-u u 76.0%, a po Maricq-u u 88.0% slučajeva), ulceracije vrhova prstiju (u 46.0% slučajeva), Raynaud fenomen (u 48.0%), smanjena mišićna snaga (kod 18.0-62.0% slučajeva), smanjena pokretljivost zglobova prstiju (istovremeno na prva tri prsta u 66.7% slučajeva) i promene na koštanozglobnom sistemu (osteoporoza u 20.0%, artroza / artritis u 20.0%, akroosteoliza u 40.0% ispitanika). Na respiratornom sistemu registrovane su fibrozne promene na plućima (na Rtg u 43.6%, na CT u 60.0% ispitanika) i sniženja FVC (u 26.0% ispitanika) i DL_{CO} (u 74.0% ispitanika). Na srcu su nađeni poremećaji u provodnom sistemu (u 16.0%), suspektni znaci ishemije (u 27.0%) i promene na ehokardiografiji (u 82.6%) ispitanika. Na jednjaku su promene mukoze i produžena pasaža zabeležene u 61.5% ispitanika. Ni kod jednog bolesnika nisu dobijeni podaci o renalnim krizama, a smanjena funkcija bubrega registrovana je u 25,6%. Pojedini pokazatelji aktivnost bolesti (viša SE, niži DL_{CO}, pogoršanje vaskularnih promena) su otkriveni u 44.0% ispitanika. U oceni težine bolesti, tegobe od strane respiratornog sistema imalo je 88.0% ispitanika, od strane kardiovaskularnog 98.0%, od strane digestivnog 84.0% i od strane lokomotornog sistema 80.0% ispitanika. Fizički narušeno zdravlje je najviše uticalo na pad kvaliteta života (najniži skor 31.00). Slede ograničenja zbog pogoršanja zdravlja u poslednjih godinu dana (skor 41.50), zatim subjektivna

procena trenutnog stanja sopstvenog zdravlja u celini (skor 43.80). Najređi razlog za smanjenje kvaliteta života je ograničenje zbog emotivnih problema (skor 79.34). Prosečna vrednost ukupnog skora SF-36 iznosila je 54.23. Ispitanici su bili prinuđeni da probleme pri radu rešavaju skraćivanjem vremena provedenog na radu (56.0% ispitanika), izostavljanjem nekih aktivnosti (76.0%), smanjenjem učinka (62.0%) i ulaganjem dodatnog napora tokom rada (82.0%). Radna sposobnost je bila umanjena u 72.0% ispitanika (procenom WAI upitnikom) i pripadala je kategoriji „dobra“ ili „osrednja“. Ni kod jednog ispitanika nije utvrđen potpuni gubitak radne sposobnosti.

Analiza povezanosti patoloških promena na šakama sa oštećenjima unutrašnjih organa i drugim pojavama koje prate SSc, pokazuje da postoji statistički značajna ili visoko značajna povezanost zadebljanja kože koje bitno umanjuju funkciju šaka (na prstima kod 96.0% ispitanika) sa lošijim kvalitetom života (zbog emotivnih problema-prosek 20.56). Značajna je i povezanost patoloških promena na kapilarima (kod 76.0-88.0% ispitanika) sa patološkim EKG (kod 54.5%), subjektivnim kardiološkim tegobama (prosek 2.70) značajnim za procenu težine bolesti, laboratorijskim pokazateljima aktivne bolesti (kod 53.8%), lošijim kvalitetom života u svim prikazanim kategorijama (prosek 26.70-78.80) i svim subjektivnim i objektivnim pokazateljima smanjene radne sposobnosti (kod 59.1-86.4%). Ista povezanost postoji i kod smanjene funkcije FDS (62.0%), ADDP (24.0%) i OPP (18.0%) sa težinom bolesti (najviše lokomotornih pokazatelja sa prosekom 1.84-2.23), lošijim kvalitetom života (najviše zbog fizičkih tegoba sa prosekom 13.89-20.16) i smanjenom radnom sposobnošću (kod 71.0-100.0%), kao i kod degenerativnih promena šaka u vidu artroze / artritisa (kod 20.0% ispitanika), akroosteolize (kod 40.0%) i osteoporoze (kod 20.0%) sa težinom bolesti (najviše lokomotorne komponente sa prosekom 1.88-2.14), padom kvaliteta života (najviše zbog fizičkih tegoba sa prosekom 18.00-20.83) i umanjenom radnom sposobnošću (do 100.0%). Statistički značajna povezanost je takođe prisutna i kod smanjenog obima pokreta palca, kažiprsta i srednjeg prsta (kod 64.0% ispitanika) sa težinom bolesti (prosek 1.66-2.79), kvalitetom života (u svim prikazanim kategorijama sa prosekom 22.97-75.68) i smanjenom radnom sposobnošću (kod 67.6-75.7%).

Kao **zaključak** kandidat konstatuje da su izmenjene funkcije šaka obolelih od SSc statistički značajno povezane sa oštećenjima unutrašnjih organa, sa aktivnošću i težinom bolesti, sa smanjenim kvalitetom života i sa umanjenošću radne sposobnosti.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Određivanjem kožnog indeksa pomoću mRSS, procenjuje se rasprostranjenost i težina kožnih promena kod obolelih od SSc što čini osnov za razlikovanje lokalizovanog od difuznog oblika bolesti, za procenu uspeha primenjene terapije i kao pokazatelj ishoda i aktivnosti bolesti (Zlatanović M. 2005., Ziemek J. i sar. 2016.). Istovremeno ima i prognostički značaj jer je utvrđeno da su visoke vrednosti ovog indeksa povezane sa pojavom sklerodermne renalne krize, oštećenjem miokarda, plućnom fibrozom i kraćim preživljavanjem (Khanna D. i sar 2017., Ziemek J. i sar. 2016., Cottrelli TR i sar. 2016.). Deformacija šake i smanjena pokretljivost prstiju (smanjena snaga stiska i hvata) su dobrim delom uzrokovani zadebljanjem kože, fibroziranjem i edemom (Matucci-Cerinic M. i sar. 2007.). Del Rosso A. i sar. 2014. zaključuju da u edematoznoj fazi zadebljanja kože, fleksija i ekstenzija sitnih zglobova prstiju biva onemogućena, a u fazi induracije redukuje se addukcija i fleksija palca i pokretljivost zgloba ručja. U atrofičnoj fazi već vidljiva promena tipa kandžaste šake se pogoršava i uz pojavu redukovane pronacije i supinacije dovodi do potpunog gubitka funkcije šake. Nasuprot tome, postoje podaci (Dobrota R. i sar. 2016.) da osobe sa visokim vrednostima mRSS, a bez TFR i sa negativnim anti-Scl-70 antitelima imaju sporiju progresiju bolesti, ponekad i regresiju. Khimidas S. i sar. 2011. nalaze povezanost mRSS sa učestalijom pojavom digitalnih ulceracija.

U svom radu kandidat dr Vidaković nalazi smanjenje funkcije zbog zadebljanja kože na šakama kod 78.0% ispitanika i na prstima kod 96.0% ispitanika. Zadebljanja kože su jedan od uzroka smanjene pokretljivosti prstiju, fizičkih bolova, aktivnosti i težeg stanja bolesti, ali i razlog za narušavanje estetskog izgleda. Ograničena pokretljivosti razlog je limitiranja brojnih profesionalnih i svakodnevnih životnih aktivnosti. Analizom povezanosti tih promena na šakama sa oštećenjima unutrašnjih organa i drugim pojavama koje prate SSc, zaključuje da postoji statistički značajna ili visoko značajna povezanost zadebljanja kože, koje bitno umanjuje funkciju šaka, sa lošijim kvalitetom života.

Promene na kapilarima, procenjene kapilaroskopskim pregledom, omogućavaju razlikovanje primarnog od sekundarnog Raynaud fenomena, otkrivanje bolesti pre drugih kliničkih manifestacija, predviđanje razvoja bolesti, procenu aktivnost bolesti i rano otkrivanje zahvaćenosti unutrašnjih organa (Souza EJ. i sar. 2015.).

Kapilaroskopske promene kod SSc karakteriše prisustvo dilatiranih kapilara (ektazije i / ili megakapilari), gubitak kapilarnih petlji sa posledičnim smanjenjem broja kapilara, mikrokrvarenja i angiogeneza. “Sklerodermijski tip“ kapilaroskopskih promena je prisutan u 98% obolelih od SSc (Cutolo M. i sar. 2016., Avouac J. i sar. 2017., Shenavandeh S. i sar. 2017.). “Sklerodermijski tip“ kapilaroskopskih promena može biti prisutan i 6 meseci pre ispoljavanja drugih znakova bolesti (Pavlov-Dolijanović S. i sar. 2005., 2012.) i dovoljan je znak za rano otkrivanje i predviđanje razvoja bolesti (Maricq HR. i sar. 1973., Pavlov-Dolijanović S. i sar. 2013.). Manja gustina kapilara i proširene i ogromne petlje opkoljene avaskularnim zonama ukazuju na rani razvoj bolesti vezivnog tkiva, a manja gustina kapilara je povezana sa lošijim DL_{CO} i FVC (Cutolo M. i sar. 2016.). Avouac J. i sar. 2017. smatraju da smanjen broj ili gubitak kapilara ukazuje na ukupnu progresiju bolesti, oštećenje unutrašnjih organa (posebno vaskularnih lezija na plućima), progresiju zadebljanja kože i pojavu digitalnih ulceracija. Manji prosečan broj kapilara po milimetru na srednjem prstu dominantne ruke predstavlja faktor rizika za pojavu novih digitalnih ulceracija (Cutolo M. i sar. 2016.). Promene na kapilarima udružene sa digitalnim ulceracijama povezane su saILD, pojavom sklerodermne bolesti bubrega, razlog su za onesposobljenost i skraćeno preživljavanje.

U ovom ispitivanju patološke promene na kapilarima su otkrivene u visokom procentu (75.0%). Kod 35% ispitanika radilo se o promenama tipa II po Maricq-u što se smatra pokazateljem blažeg oblika SSc i bolje prognoze. Tip III promena je registrovan kod 45%, a tip IV kod 1 bolesnika (2%) i oni se smatraju težim bolesnicima sa lošijom prognozom. “Sklerodermijski tip“ kapilaroskopskih promena, tj. velika i veoma velika avaskularna polja, registrovan je kod 58.0% bolesnika. Postoji statistički značajna povezanost patoloških promena na kapilarima sa patološkim EKG, subjektivnim kardiološkim tegobama, laboratorijskim pokazateljima aktivne bolesti, lošijim kvalitetom života i pokazateljima smanjene radne sposobnosti.

Testiranje snage mišića manuelnim mišićnim testom je pokazatelj stepena hipotrofije / atrofije mišića, oštećenosti zglobova u okolini ispitivanih mišića i indikator promena na perifernom motornom neuronu (Ciesla N. i sar. 2011.). Zahvaćenost mišića je češća pojava kod bolesnika sa pozitivnim anti-Scl-70 antitelima (Aggarwal R. i sar. 2009.). EMG pregledi pokazuju patološke nalaze u preko 90% bolesnika sa SSc

(Clements P. i sar. 2016., Pelrine ER. i sar. 2016.). Promene na mišićima nekada prethode kožnim manifestacijama (Morrisroe KR. i sar. 2015.).

Smanjena mišićna snaga u ovom ispitivanju je utvrđena je za FDS kod 62.0% ispitanika, ADDP kod 24.0% ispitanika i OPP kod 18.0% ispitanika. U odnosu na maksimalno očuvanu snagu (100%), smanjenje se kretalo od 10% do 50% uz statistički značajnu povezanost sa težinom bolesti, lošijim kvalitetom života i smanjenom radnom sposobnošću.

Koštanozglobna oštećenja su česta u SSc, prisutna su među prvim manifestacijama bolesti, uzrokuju značajnu onesposobljenost i mogu nagovestiti zahvaćenost unutrašnjih organa (Lorand D. i sar. 2014., Avouac J. i sar. 2017.). Na zglobovima su otkrivene erozije, osteofiti, kalcinoze, izlivi i proliferacija sinovije (Cuomo G. i sar. 2009.). Akroosteoliza i fleksione kontrakture značajno su povezane sa poremećajima periferne cirkulacije, DU, sa promenama na GIT i dužinom trajanja bolesti i češće su prisutne kod dSSc (Sakata K. i sar. 2016.).

Prevalencija osteoporoze kod bolesnika sa SSc je 30% (Bruce CG. i sar. 2004.). Bolesnici sa SSc su imali češću pojavu osteoporoze na distalnom delu radijusa, a osteopeniju na LS kičmi. Prisustvo osteoporoze na radijusu je značajno češće praćeno deformacijama na sitnim zglobovima šaka (Marot M. i sar. 2015.). Lai CC. i sar. 2015. su utvrdili kod bolesnika sa SSc i osteoporozom značajno češću pojavu preloma kičme, kuka i radijusa kod starijih osoba, žena i bolesnika na terapiji kortikosteroidima.

Promene na koštanozglobnom sistemu otkrivene radiografijom šaka u ovom radu su osteoporoza u 20.0%, artroza / artritis u 20.0%, akroosteoliza u 40.0% ispitanika. Postoji statistički značajna povezanost degenerativnih promena šaka u vidu artroze / artritisa, akroosteolize i osteoporoze sa težinom bolesti (najviše lokomotorne komponente), padom kvaliteta života (najviše zbog fizičkih tegoba) i umanjenom radnom sposobnošću.

Nema konsenzusa koliki stepen smanjenja obima pokreta u zglobovima se može nazvati kontrakturom zgloba. Najčešće se smatra da je kontraktura prisutna ako postoji smanjenje od preko 25% od normalnog AROM na bar jednoj osovini zgloba (Sandquist G. i sar. 2014.). Kontrakture zahvataju MCP, PIP i DIP zglobove, najčešće su fleksione (PIP), ređe u kombinaciji sa ekstenzionim kontrakturama (MCP) (kandžasta šaka), češće

na dominantnoj ruci i kod obolelih sa pozitivnim anti-Scl-70 antitelima i povišenim zapaljenskim markerima (Balint Z. i sar. 2014.). Razlog su za nezadovoljstvo sopstvenim izgledom, neprijatnosti tokom socijalizacije i otežanog sprovođenja profesionalnih i opštih životnih aktivnosti (Erre GL. i sar. 2008.)

U ovom radu smanjen obim pokreta prstiju je registrovan kod 80.0% bolesnika. Najčešće se radilo o smanjenom AROM u sitnim zglobovima palca, kažiprsta i srednjeg prsta obe ruke. Najveće smanjenje obima pokreta je iznosilo 89.0% od maksimalno mogućeg. Smanjen obim pokreta palca, kažiprsta i srednjeg prsta koji značajno umanjuje funkciju šake utvrđen je kod 64.0% ispitanika i pokazuje statistički značajnu povezanost sa zadebljanjem kože (kod 94.6%), lošijom cirkulacijom (kod 56.8%) i patološkim laboratorijskim vrednostima (kod 48.6%) koje pokazuju aktivnost bolesti, subjektivnim pogoršanjem kardioloških (prosek 2.79), digestivnih (prosek 1.66) i lokomotornih promena (prosek 1.74) od značaja za procenu težine bolesti.

HAMIS test, kao specifičan test za ispitivanje funkcija prstiju, šake i delom podlaktice kod SSc, procenjuje fleksiju, ekstenziju i abdukciju prstiju i ekstenziju ručja. (Sandquist G. i sar. 2000.). Smatra se da mHAMIS test odražava aktivnost bolesti u ranoj fazi SSc i da bolesnici sa vaskularnim oštećenjima imaju značajno viši skor mHAMIS testa u odnosu na one bez vaskularnih lezija (Sandquist G. i sar. 2014.).

Procena funkcije šaka HAMIS testom u ovom radu pokazala je da 60.0% ispitanika ima oštećenje funkcije samo prstiju, 74.0% oštećenje funkcije prstiju i šake i takođe 74.0% oštećenje funkcije prstiju, šake i podlaktice. Promene su se kretale od lakih (nemogućnost samo fleksije ili ekstenzije pojedinog prsta, kod 60.0%) do teških (nemoguća pronacija i supinacija podlaktice, kao i ograničena pokretljivost većine sitnih zglobova prstiju, kod 74.0%). HAMIS upitnikom je utvrđena statistički značajna povezanost smanjenih funkcija šaka sa pokazateljima aktivnosti bolesti (zadebljanjem kože kod 96.9% ispitanika, poremećenom cirkulacijom kod 65.6% i izmenjenim laboratorijskim nalazima kod 43.8%); subjektivnim pokazateljima težine bolesti (kardiološki- prosek 2.77 i lokomotorni- prosek 1.74); sa svim prikazanim pokazateljima kvaliteta života (HAMIS visoka značajnost za prosek 22.97 za fizičko zdravlje, prosek 75.68 za emotivno zdravlje, prosek 44.05 za prevladavanje osećaja energije ili umora, prosek 62.51 za prevladavanje pozitivnih ili negativnih emocija i prosek 41.16 za subjektivnu procenu sopstvene bolesti); sa pojedinim pokazateljima

umanjene radne sposobnosti (potrebom da skрати radno vreme kod 67.6% ispitanika i smanjenim učinkom kod 75.7%).

Delimična neslaganja dobijenih rezultata u ovoj studiji sa rezultatima iz literature se mogu objasniti različitim metodološkim pristupima, nedovoljno specifičnim i karakterističnim parametrima kojima su ocenjivani, fazama bolesti u momentu pregleda, efektima primenjenih terapijskih procedura i individualnih osobina obolelih.

D) Objavljen rad koji je deo doktorske disertacije (prihvaćen i odobren za objavljivanje u časopisu Vojnosanitetski pregled):

Predrag Vidaković, Nemanja Damnjanov: „The impact of altered hands function on working ability of patients with systemic sclerosis“ DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170705041V>

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Povezanost izmenjene funkcije šake sa težinom bolesti i kvalitetom života bolesnika sa sistemskom sklerozom“ dr Predraga Vidakovića je urađena prema svim principima naučnog istraživanja i predstavlja originalni naučni doprinos u rasvetljavanju povezanosti morfoloških i funkcijskih promena na šakama sa težinom bolesti i kvalitetom života. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci. Dobijeni rezultati bi mogli da pomognu u ranijem postavljanju dijagnoze, uspešnijem lečenju i prevenciji težih posledica obolelih od sistemske skleroze.

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 Predraga Vidakovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07. juna 2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marija Radak Perović

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica

Doc. dr Bojana Stamenković

Mentor:

Prof. dr Nemanja Damjanov
