

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

ПРИМЉЕНО		30. 07. 2020	
Орг. јед.	Број	ЧЛАНСТВО	
05	0263-1		

1. ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ
О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ И ОДБРАНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ
ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 15.07.2020. године, одлуком број IV-03-473/32 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: **"Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса"** кандидата Драгана Дуловића у следећем саставу:

1. **Проф. др Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **Доц. др Ана Равић Николић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Дерматовенерологија, члан
3. **Доц. др Миријана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Интерна медицина, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Драгана Дуловића и подноси Наставно-научном већу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Драгана Дуловића под називом „Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса“ урађена је под менторством Доц др Радише Војиновића, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија и представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем значаја ултрасонографског дијагностиковања ентезитиса као предиктора испољавања псоријазног артритиса, испитивањем повезаности резултата ултрасонографског прегледа са упитницима за процену ризика од псоријазног артритиса код болесника са псоријазом као и ефектима других фактора на њихове резултате.

Основне претпоставке ове студије су биле да уобичајени скрининг упитници за процену ризика од псоријазног артритиса код болесника са псоријазом (*PASE, PASQ, EARP, PEST, ToPAS*) имају ограничену предиктивну вредност у дијагностиковању ентезитиса, да ултрасонографско испитивање присуства ентезитиса има већу предиктивну вредност, да дужина трајања и обим промена на кожи код псоријазе утиче на већи степен присуства ентезитиса, као и да присуство ентезитиса утиче на квалитет живота болесника са псоријазом.

Ултрасонографија може да визуализује већину структура које су релевантне за псоријазни артритис, ентезе, тетиве, синовију, хрскавице, површину кости. Иако у литератури постоје неколико студија које су испитивале ултрасонографску учесталост ентезитиса код болесника са псоријазним артритисом, до сада постоји само једна студија која је код 30 болесника са псоријазом помоћу ултрасонографије испитивала присуство ентезитиса поредећи резултате са 30 здравих испитаника. Наведена студија није повезивала присуство ентезитиса са другим клиничким параметрима.

Ултрасонографске карактеристике ентезитиса огледају се као абнормална хипоехогеност тетиве или лигамента на месту инсерције који се виде у две равни, могуће присуство Доплер сигнала. Потреба за ултрасонографском проценом ентезитиса код пацијената са псоријазним артритисом довела је до развоја тзв ултрасонографских ентезитичних скорова и то *GUESS* индекс (*Glasgow Entesistis Scoring Sistem*) који користи

греј-скалу процењујући присуство повећања дебљине испитаних ентеза, припадајућег бурзитиса, ерозија и *MASEI* индекс, који комбинује греј скалу и *Power Doppler* (ПД) налаз и присуство ПД сигнала било на кортикалној инсерцији ентезе, унутар тела тетиве/ентезе или у бурзи што се сматра знаком ентезитиса.

Због тога је у овој студији и постављен циљ да се ултрасонографски испитају ентезитичне промене и квантитативно процене уз помоћ *GUESS* и *MASEI* индекса, како код пацијената који су имали већ постављену дијагнозу псоријазног артритиса, тако и код пацијената са псоријазом без псоријазног артритиса. Према нашим резултатима, клиничким прегледом од стране реуматолога, забележено је присуство ентезитиса код 8,7% пацијената код пацијената са псоријазом без псоријазног артритиса, док су ултрасонографски знаци ентезитиса присутни код 93% испитаника помоћу *GUESS* индекса, односно код 75 % испитаника према *MASEI* индексу.

Оба ултрасонографска индекса (*GUESS* и *MASEI*) су значајно повезани са резултатима свих скрининг упитника. *GUESS* индекс је највише повезан са *PASE* упитником, затим *EARP*, *PASQ*, *ToPAS* и у најмањој мери са *PEST*. У случају *MASEI* индекса, најинтезивнија повезаност примећена је са упитником *EARP*, затим са *PEST*, *PASQ*, *PASE* и на крају *ToPAS* упитником. Наша анализа показала је да су само трајање псоријазе и животна доб испитаника у значајној корелацији са резултатима *GUESS* и *MASEI*, док степен системске инфламације, интензитет бола и проширеност псоријазе нису у корелацији са ултрасонографским резултатима индекса за ентезитис. Такође смо проценили повезаност ултрасонографских ентезитичних индекса на квалитет живота. Да бисмо избегли збуњујуће ефекте наведених варијабли (степен системске инфламације, интензитет бола, трајање и проширеност псоријазе), модел линеарне регресије показао је да су *GUESS* и *MASEI* индекси независно повезани са променом квалитета живота.

Слични, само квалитативно и квантитативно значајнији резултати добијени су у групи болесника са дијагнозом псоријазног артритиса, што је са једне стране очекивано, а са друге стране доказује значај ултрасонографске квантитативне процене присуства клиничког и субклиничког ентезитиса код болесника са псоријазом без дијагнозе псоријазног артритиса.

Помоћу адекватних статистичких метода јасно је показано да ултрасонографски преглед тетива код болесника са псоријазом без дијагнозе псоријазног артритиса може да

са великом вероватноћом процени код којих болесника је развој псоријазог артритиса вероватан.

Из свега напред наведеног, Комисија закључује да је приложена докторска дисертација оригинални допринос у области радиологије, дерматологије и реуматологије.

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

Претрагом доступне литературе, као и увидом у биомедицинске базе података "PubMed", "Medline" и "CoBSoN" помоћу кључних речи "psoriasis", "psoriatic arthritis", "enthesitis", "quality of life", "PASI score", као и одговарајућом претрагом у домаћој бази часописа "SCI Indeks" нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу свега наведеног констатује се да докторска дисертација кандидата Драгана Дуловића "Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса", представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Драган Дуловић је рођен 22.08.1959. године у Беранама. Основну и средњу школу је завршио у Пећи. Медицински факултет у Београду (Одељење у Крагујевцу) је уписао 1978. године, а дипломирао је 1984. године. Специјализацију из радиологије уписао је 1996. године на Војномедицинској академији у Београду, а аспецијалистички испит је положио 2000. године са одличним успехом. Након завршетка специјализације, обављао је више различитих функција на Институту за радиологију ВМА, од начелника одсека до начелника одељења. Од 2015. године налази се на функцији начелника Института за радиологију ВМА. Своје знање и вештине у области ултразвучне дијагностике, компјутеризоване томографије и магнетне резонанце усавршавао је у Аустрији и Пољској. Аутор је и коаутор више радова објављених у многобројним часописима.

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

Кандидат, Драган Дуловић објавио је већи број радова у научним часописима националног и међународног ранга и тиме је испунио услов за одбрану докторске дисертације. Резултати у раду под редним бројем један су из теме докторске дисертације.

1. **Dulović D**, Rančić N, Božić K, Stamatović R, Mijušković Ž, Pešić J, Kremić Z, Vojinović R, Petronijević M. Assessment of enthesitis in patients with psoriasis: relationships with clinical features, screening questionnaires and quality of life – ultrasound study. *Vojnosanit Pregl* 2020. doi 10.2298/VSP191014041D. **M23**

2. Rabrenović V, Nikolić B, Rabrenović M, Petrović M, Milojević A, Škuletić V, Živojinović D, **Dulović D**, Stojisavljević M, Mirosavljević S, Ristić S, Pantović M, Petrović M, Obrenčević K, Pilčević D, Rančić N. Acute kidney failure and extramedullary lung infiltration as initial presentation of multiple myeloma - case report. *Vojnosanit Pregl* 2020 doi 10.2298/VSP190119056R. **M23**

3. Sekulić I, Sagić D, Rusović S, **Dulović D**, Pasovski V, Bošković-Sekulić J, Rančić N, Stevanović J, Raičević R. Pulmonary arteriovenous malformation: case report. *Vojnosanit Pregl* 2020 doi 10.2298/VSP190819029S. **M23**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

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

Рад садржи 83 слике (15 табела, 53 графика и 15 снимака). У поглављу Литература цитирано је укупно 315 библиографских јединица научно-стручних публикација.

У поглављу "Увод" кандидат је врло прецизно, користећи савремене литературне податке изложио досадашња сазнања о псоријазу, укључујући клиничку слику саме болести, њену класификацију према времену појаве, проценат проширености интезитета плак псоријазе и психосоцијални утицај псоријазе. У другом делу увода кандидат излаже о

псоријазном артритису, објашњавајући клиничку слику псоријазног артритиса, његове радиолошке карактеристике, дијагностику и диференцијалну дијагнозу. Надаље кандидат излаже о ултразвучним карактеристикама ентезитиса и ултразвучним ентезитичним скоровима, завршавајући са делом у коме се објашњава терапија која се примењује код ове болести.

У поглављима "Циљеви истраживања" и "Хипотезе" јасно су дефинисани циљеви и хипотезе истраживања као и конкретни задаци који су у складу са постављеним циљевима. Примарни циљ овог испитивања био је да утврди значај ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса као предиктора испољавања псоријазног артритиса. Као секундарни циљеви наведени су: утврђивање повезаности резултата ултрасонографског прегледа са упитницима за процену ризика од псоријазног артритиса, утврђивање повезаности клиничких одлика псоријазе са учесталошћу ентезитиса доказаних ултрасонографским прегледом и доказивање повезаности резултата ултрасонографског прегледа са квалитетом живота болесника са псоријазом. Кандидат је навео седам задатака који треба да буду испуњени у складу са општим циљем ове дисертације. Као главну хипотезу кандидат је истакао: да је ултрасонографско потврђивање ентезитиса код болесника са псоријазом значајно у дефинисању алгорита за процену ризика од испољавања псоријазног артритиса. Као секундарне хипотезе наведене су: да скрининг упитници имају предиктивну вредност у испољавању ентезитиса, дуже трајање псоријазе утиче на већи степен присуства ентезитиса и да присуство ентезитиса утиче на квалитет живота болесника са псоријазом.

У поглављу "Материјал и методе" прецизно је наведена методологија која је коришћена у истраживању, а која је подударна са најављеном у пријави дисертације, Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона проспективна студија анализе предиктивног значаја ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса за испољавање псоријазног артритиса (студија случај-контрола). Студија је обухватитила 180 болесника оба пола са патохистолошки верификованом псоријазом који нису били на системској терапији (системски глукокортикоиди кумулативно више од 10 мг преднизона дневно или еквивалентно, метотрексат, ацитретин, апремиласт, лефлуномид, сулфасалазин, циклоспорин А, антимальарици, биолошка терапија), старости од 18 до 70 година, који су били лечени у Клиници за кожне болести ВМА, Београд, у периоду септембар 2018. – мај

2019. године. Ултрасонографски прегледи ентеза су изведени у Институту за радиологију Војномедицинске академије у Београду. Прегледи су изведени на ултразвучном апарату *Resona 7* фирме *Mindray*. Коришћена је ултразвучна сонда *L14-6WU*. Прегледе је обављао један радиолог, експерт у тој области.

Јасно су дефинисани критеријуми за укључење и неукључивање-искључивање у студију. Критеријуми за укључење су били: да болесници имају патохистолошки верификовану псоријазу и да нису лечени системском терапијом, да су старости 18 до 70 година и лечени у Клиници за кожне болести ВМА, Београд. Експерименталну групу су чинили болесници са псоријазним артритисом (45 испитаника), а контролну групу болесници са псоријазом без критеријума за псоријазни артритис (135 испитаника).

Као критеријуми за неукључивање у студију наведени су: да неће бити укључени болесници са псоријазом која није патохистолошки верификована, нити болесници са псоријазом који су лечени системском терапијом (системски глукокортикоиди кумулативно више од 10 мг преднизона дневно или еквивалентно, метотрексат, ацитретин, апремиласт, лефлуномид, сулфасалазин, циклоспорин А, антималарици, биолошка терапија). Такође позитивна лична анамнеза у погледу доказаног анкилозирајућег спондилитиса и у погледу доказаних запаљењских болести црева представља разлог за искључење. Исто тако болесници који су из било ког разлога узимали нестероидне антиинфламаторне лекове у последња два месеца, болесници са малигном болешћу и психијатријски болесници су искључени. Исто тако и повишен CRP због коморбидитета је представљао разлог за искључење. И код болесника са некомплетним релевантним подацима у њиховој медицинској историји болести и у случају да дође до повлачења информисаног пристанка од стране болесника, дошло би до избацивања из студије.

У поглављу "Резултати" јасно, детаљно и прецизно су изнети резултати истраживања приказани у 8 табела и 52 графикона.

У поглављу "Дискусија" детаљно су образложени резултати истраживања и упоређени добијени резултати са доступним савременим стручним и научним подацима из ове области. Резултати су дискутовани у светлу УЗ визуализације промена код пацијената са псоријазним артритисом коришћењем *GUESS* и *MASEI* индекса, али и значаја утицаја ових промена на квалитет живота уз помоћ *DLQI* индекса. Исто тако, дискутован је значај

других индекса и скорова (*PASI*, *PASQ*, *EARP*, *PEST*, *TOPAS* и *PASE*). Добијени резултати говоре да постоји значајна корелација *MASEI* и *GUESS* скорова са *DLQI* код пацијената са псоријазом и псоријазним артритисом, што иде у прилог томе да ултразвучно испитивање ентезитичних промена има веома значајно место у дијагностици и планирању терапије ових пацијената.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Драгана Дуловића под називом **"Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса"** по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Значајна корелација *MASEI* и *GUESS* скорова са *DLQI* код пацијената са псоријазом и псоријазним артритисом иде у прилог томе да ултразвучно испитивање ентезитичних промена има веома значајно место у дијагностици и планирању терапије ових пацијената.
2. Код пацијената са псоријазом и без доказаног псоријазног артритиса:
 - животно доба и трајање болести не утичу на квалитет живота; проширеност псоријазе (*PASI*) и јачина бола (*VAS*) утичу на квалитет живота; ултразвучни налаз ентезитиса (*MASEI* и *GUESS* скор) утичу на квалитет живота; *MASEI* мањег клиничког значаја више утиче на квалитет живота него *MASEI* већег клиничког значаја.
 - старост болесника не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (*MASEI* и *GUESS*); трајање болести утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (*MASEI* и *GUESS*); проширеност псоријазе (*PASI*) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (*MASEI* и *GUESS*); интензитет бола (*VAS*) и ултразвучни налаз ентезитиса (*MASEI* и *GUESS*) нису повезани.
 - од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз *MASEI* скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има *EARP*, затим *PEST*, *PASQ*, *PASE* и најмањи *TopAS* упитник; односно од скрининг упитника за ентезитис

процењен кроз *GUESS* скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има *PASE*, затим *EARP*, *PASQ*, *ToPAS* и најмањи *PEST* упитник.

3. Код пацијената са псоријазом и псоријазним артритисом:
 - животна доба не утиче на квалитет живота, док трајање псоријазе и проширеност псоријазе (*PASI*) утиче на квалитет живота; јачина бола (процењена кроз *VAS*) утиче такође на квалитет живота; ултразвучни налаз ентезитиса (процењено кроз укупан *MASEI* и *GUESS* скор) утиче на квалитет живота. *MASEI* већег клиничког значаја у псоријазном артритису (већи од 18) мање утиче на квалитет живота него *MASEI* мањег клиничког значаја (мањи од 18).
 - животна доб болесника утиче на ултразвучни налаз ентезитиса у псоријазном артритису (*MASEI* и *GUESS* скор); трајање болести утиче на ултразвучни налаз ентезитиса у псоријазном артритису (*MASEI* и *GUESS* скор); проширеност псоријазе (*PASI* скор) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса у псоријазном артритису (*MASEI* и *GUESS* скор); интензитет болова (*VAS* скала) не утиче на ултразвучни налаз ентезитиса (*MASEI* скор). Ништа их не боли (субклинички ентезитис).
 - од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз *MASEI* скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има *EARP*, затим *PEST*, *PASQ*, *PASE* и најмањи *ToPAS* упитник; од скрининг упитника за ентезитис процењен кроз *GUESS* скор, највећи предилекциони значај за ултразвучни налаз ентезитиса има *EARP*, затим *PASE*, *ToPAS*, *PASQ* и *PEST* упитник подједнако.
4. На крају се може закључити да пацијенти са дугогодишњом псоријазом требају да буду подвргнути ултразвучном прегледу зглобова и припоја тетива, односно да се испита могући развој ентезитичних промена, а све са циљем што ранијег дијагностиковања развоја псоријазног артритиса и што ранијег започињања терапије. Тиме би се значајно поправио квалитет живота пацијената, али и њихова боља функционална способност и продуктивност на послу. Међутим, на основу наших налаза, код свих пацијената са псоријазом требало би веома рано кренути са ултразвучним прегледима ентеза, како би се веома рано уочио развој артритиса.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром на напред наведено Комисија оцењује да ова докторска дисертација даје нова и значајна сазнања о ултрасонографском испитивању присуства ентезитиса код болесника са псоријазом без дијагнозе псоријазног артритиса.

Студија би могла да укаже на значај ултрасонографског испитивања присуства ентезитиса у алгоритму предвиђања испољавања псоријазног артритиса код болесника са псоријазом.

Студија би могла да процени валидност упитника за скрининг псоријазног артритиса у предвиђању објективних манифестација раног псоријазног артритиса.

Допринела би спознаји клиничких и инфламаторних фактора ризика за настанак ентезитиса као манифестације раног псоријазног артритиса.

2.7. Начини презентирања резултата стручној јавности

Резултати овог истраживања су једним делом објављени у виду оригиналног рада у часопису од међународног значаја.

1. **Dulović D, Rančić N, Božić K, Stamatović R, Mijušković Ž, Pešić J, Kremić Z, Vojinović R, Petronijević M.** Assessment of enthesitis in patients with psoriasis: relationships with clinical features, screening questionnaires and quality of life – ultrasound study. *Vojnosanit Pregl.* doi 10.2298/VSP191014041D. **M23**

Планирано је да и преостали резултати овог истраживања буду публиковани у истакнутим часописима 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 Драгана Дуловића под називом **”Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса”** сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно конципирано, засновано на савременим сазнањима и валидној методологији.

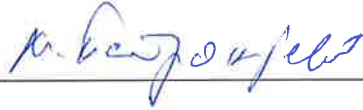
Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Драгана Дуловића под менторством Доц др Радише Војиновића представља оригинални научни допринос и као таква је од практичног и научног значаја за разумевање важности улразвучне дијагностике за дијагнозу раних и касних промена код ентезитиса.

Комисија предлаже Наставно – научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **”Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса”** кандидата Драгана Дуловића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

Чланови комисије

Проф. др Милан Петронијевић

Редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета
одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, председник



Доц. др Ана Равић Николић

Доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област
Дерматовенерологија, члан



Доц. др Мирјана Веселиновић

Доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област
Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 17.07.2020. године