

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.11.2020. godine, broj 9700/11-BM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„KLINIČKO-EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA DEVIKOVE BOLESTI U  
CENTRALNOJ SRBIJI“**

kandidatkinje dr Vanje Martinović, zaposlene na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Jelena Drulović, a komentor je Prof. dr Tatjana Pekmezović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragoslav Sokić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Šarlota Mesaroš, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Evica Dinčić, profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske Akademije u Beogradu

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 Vanje Martinović napisana je na ukupno 67 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 tabela, tri grafikona i dve slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

Strukturisani **uvod**, sadrži najvažnije segmente koji definišu ovo oboljenje, čime se od početka Devikova bolest, odnosno Neuromijelitis optika spektar bolesti (NMOSB) približava čitaocu. U uvodu se upoznajemo da istorijatom, odnosno evolucijom ovog oboljenja i njegovom distinkcijom u odnosu na multiplu sklerozu, prevashodno otkrićem autoantitela na

vodene kanale (AQP4-IgG). Štivo se potom nadovezuje na njihovu ulogu u diktiranju i razvoju dijagnostičkih kriterijuma, koji su prikazani jednostavno i sveobuhvatno. O etiologiji i patofiziologiji oboljenja se koncizno i dovoljno upoznajemo. Nakon saznanja o načinu i faktorima koji doprinose nastanku oboljenja, prikazuju se demografske, kliničke i parakliničke karakteristike oboljenja, što je i jedan od ciljeva istraživanja. U skladu sa drugim ciljevima ove doktorske disertacije, prikazan je osvrt i na dosadašnja istraživanja vezana za progresiju onesposobljenosti i detaljna aktuelna epidemiološka situaciju o incidenciji i prevalenciji ovog oboljenja u svetu. Autoimunski komorbiditeti, koji nisu retka pojava, klasifikovani su u posebnom delu, kao i detaljan prikaz o mogućnostima lečenja obolelih.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od deskripcije demografskih, kliničkih i parakliničkih karakteristika bolesnika iz Centralne Srbije sa NMOSB, i njihovog prognostičkog značaja na dostizanje EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0, kao i na sam ishod bolesti. Pored prethodno navedenih, kroz ovu disertaciju je prvi put prikazana procenjena prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji koja je sprovedena na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije (KCS). U istraživanje je uključeno 74 bolesnika iz hospitalnog registra obolelih od NMOSB, koji ispunjavaju kriterijume za ovu dijagnozu iz 2015. godine. Starosne granice nisu postojale. Podaci koji su obrađivani tokom ovog istraživanja prikupljeni su iz istorija bolesti obolelih. Varijable analizirane u predikciji ishoda NMOSB pregledno su prikazane u tabeli. Zbog nedostatka podataka nijedan oboleli nije isključen iz istraživanja. Obzirom na vrstu istraživanja, nije korišćenja kontrolna grupa. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju. Pored tradicionalno korišćene skale proširene neurološke onesposobljenosti (*EDSS – eng. Expanded disability status scale*), za kvantifikaciju neurološkog deficita, i procenu onesposobljenosti po prvi put je primenjivana i Optikospinalna skala onesposobljenosti (*OSIS – eng. Opticospinal Impairment Scale*), sa vizuelnim i motornim subskorovima. Skorovanje neurološkog deficita EDSS i OSIS skalom obavljeno je od strane iskusnih neurologa Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Antitela na AQP4 u serumu su određivana u neuroimunološkoj laboratoriji Klinike za neurologiju KCS, metodom komercijalne ćelijske kulture indirektno imunofluorescencije. Magnetna rezonanca (MR) mozga, cervikalne i torakalne kičmene moždine (KM) je obavljena kod svih bolesnika koji nisu imali kontraindikacije.

Procena prevalencije NMOSB u Centralnoj Srbiji, određena je retrospektivnim istraživanjem u populaciji, a za potrebe identifikovanja svih obolelih kontaktirani su svi tercijarni centri i Odeljenja neurologije opštih bolnica koje se nalaze na teritoriji Centralne Srbije.

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 činjenice koje su proistekle iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 143 reference.

### **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U ovom istraživanju su veoma detaljno prikazani demografskih, kliničkih i parakliničkih podaci bolesnika sa NMOSB. Multivarijantnom analizom je definisana i njihova prediktivna vrednost za dugoročni razvoj teške onesposobljenosti, i to: veći EDSS skor na početku bolesti je bio nezavisan prediktor dostizanja sva tri ključna cilja (EDSS-a 4.0, 6.0 i 7.0); kraći prvi interrelapsni interval je bio nezavisni prediktor bržeg dostizanja EDSS skora 4.0 i 6.0; i duže vreme od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja je bio nezavisan prognostički faktor za brže dostizanje EDSS-a 7.0.

U dostizanju vidne onesposobljenosti, multivarijantnom Cox-ovom regresionom analizom je pokazano da je OSIS VA na početku bolesti bila konstantan nezavisni prediktor dostizanja cilja - OSIS VA = 6 (brojanje prstiju jednim ili oba oka) i OSIS VA = 8 (nije moguće razlikovanje svetlosti jednim ili oba oka). Takođe, duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze bilo je statistički značajan prediktor bržeg dostizanja VA = 8.

Multivarijantnom analizom je pokazano da su veći stepen slabosti na početku bolesti i starije doba bili prediktori bržeg dostizanja OSIS motorne funkcije = 5, dok se samo starije životno doba na početku bolesti povećavalo verovatnoću za ranije dostizanje motorne funkcije = 7. Imajući u vidu rezultate koji su dobijeni korišćenjem OSIS, ista bi se trebala razmotriti u budućim istraživanjima kao instrument za predikciju dugoročnog razvoja onesposobljenosti, pre svega, motorne i vizuelne kod osoba sa NMOSB.

Procenjena prevalencija NMOSB u Centralnoj Srbiji 1.03/100 000, svrstava ovo oboljenje u grupu retkih bolesti. Obzirom da je ustanovljena razlika u starosnim i polno

specifičnim prevalencijama, neophodno je dalje istraživanje uticaja ovih demografskih varijabli na razvoj bolesti.

### **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Demografske karakteristike bolesnika su odgovarale svim prethodno publikovanim studijama. Odnos polova je govorio u prilog češćeg oboljevanja žena, najčešći početak bolesti je bio u 40-oj godini života a inicijalni simptomi su u najvećem broju slučajeva bili posledica akutnog mijelitisa 41 (55,4%) i optičkog neuritisa (ON) 33 (44,6%).

Tok bolesti je bio uglavnom relapsno remitentan (RR), što je konzistentno sa većinom prethodnih publikacija. Srednje vreme do drugog relapsa bolesti iznosilo je 21 (0,8–200) mesec, što je značajno duži period nego kod britanskih i kineskih bolesnika. Uzimajući u obzir da je srednje vreme praćenja monofaznih bolesnika ( $2,7 \pm 1,4$  godina) bilo znatno kraće, u poređenju sa onima koji su imali RR tok ( $9,3 \pm 6,2$  godina) bolesti, za očekivati je da oni u budućnosti možda dožive drugi relaps bolesti. Kraće vreme praćenja je i prema prethodnim zapažanjima je bilo obrnuto proporcionalno zastupljenosti monofaznog toka bolesti. Niko od bolesnika nije imao progresivni tok bolesti, što je takodje konzistentno sa većinom prethodnih studija. Godišnja stopa relapsa u kohorti 0,57 (0,06–7,45), bila je identična jednoj od kohorti AQP4 pozitivnih bolesnika.

Pretraživanjem literature, ustanovljeno je da je svega nekoliko longitudinalnih studija za cilj imalo analizu dugotrajnog toka bolesti i definisanje prediktivnih faktora za razvoj onesposobljenosti kod NMOSB. U svima su bili prisutni isti nedostaci: mali uzorak (34–125 obolelih), i nijedna nije publikovana nakon usvajanja kriterijuma iz 2015. godine.

U ovom istraživanju analizirana je prediktivna vrednost demografskih, kliničkih i parakliničkih varijabli, za dostizanje EDSS skorova i OSIS VA i motornih funkcija, univarijantnim i multivarijantnim Cox-ovim proporcionalnim regresionim modelom.

U multinacionalnoj studiji, bolesnika sa NMO i NMOSB kasnog početka, Collongues i saradnici (2010) su zaključili da je kasniji početak bolesti (>50 godina) bio nezavisni prediktor dostizanja EDSS 4. Multivarijantnom analizom ove kohorte opisani podaci nisu potvrđeni. Jednostranu pomoć pri hodu (EDSS 6.0), nakon 11,9 (raspon, 7,9–15,9) godina koristila je skoro polovina obolelih, 48,6%. Komparacijom sa Francuskom i Italijanskom studijom, koje su imale slično vreme praćenja (10-12 godina), broj obolelih koji su dostigli

EDSS 6.0 bio je od 47–56%. Praćenjem dužim od dve decenije (22 godine) konstatovana je nemogućnost samostalnog hoda (EDSS 7) kod 32 (43,2%) bolesnika, i ovo vreme je bilo identično francuskim podacima (22 vs 21 godina). Srednje vreme do započinjanja terapije održavanja u francuskoj studiji je bilo  $4,6 \pm 5,9$ , u odnosu na ovu kohortu gde je lečenje započinjano prosečno nakon 3,3 godine. U multivarijantnoj analizi, veći EDSS skor na početku bolesti, kraći prvi interrelapsni interval i duže vreme od početka bolesti do započinjanja terapije održavanja bili su nezavisni prognostički faktori onesposobljenosti. Koristeći takođe multivarijantnu regresionu analizu, saradnici na multicentričnoj studiji, su prethodno već definisali duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze (započinjanja terapije održavanja) kao prediktor onesposobljenosti. Veći EDSS na početku bolesti, bio je konzistentan nezavisni prediktor dostizanja sve tri EDSS vrednosti od značaja (EDSS 4.0, 6.0 i 7.0), što je bio zaključak italijanskih istraživača. U ovoj kohorti, rezultati Cox-ove multivarijantne regresione analize, nisu potvrdili podatak iz iste italijanske publikacije da je ukupan broj relapsa uticao na dostizanje ciljanih EDSS skorova. U rezultatima Collongues i saradnika, nije identifikovan nijedan faktor rizika u predikciji EDSS skora, dok je veći broj lezija na MR mozga, bio prediktor teškog rezidualnog oštećenja vidne oštrine.

U ovom istraživanju su analizirani i prediktivni faktori onesposobljenosti mereni vizuelnim i motornim skorovima OSIS kao zavisne varijable. Teže oštećenje vidne oštrine na početku bolesti i duže vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze, bili su prediktori bržeg dostizanja teškog oštećenja vidne oštrine mereno OSIS VA 6 i 8, u ovoj studiji. Dobijene podatke nije bilo moguće porediti obzirom na nedostatak studija koje su koristile istu skalu.

Tokom vremena praćenja, sedam bolesnika (9,5%) iz kohorte je preminulo. Stepenn mortaliteta u prvih pet godina trajanja bolesti, pre više od jedne decenije iznosio je oko 32%. Komparacijom sa ovde prikazanim podacima, može se reći da je ishod NMOSB sada značajno povoljniji. Prepoznati faktori asocirani sa dužim preživljavanjem u univarijantnom modelu su: mlađe životno doba, raniji početak bolesti, kraći period od početka bolesti do uvođenja terapije održavanja, sindrom aree postreme na početku bolesti, i duže vreme od početka bolesti do dostizanja EDSS 7.0. U multivarijantnom modelu nezavisni prediktori preživljavanja nisu identifikovani. Kitley i sar. (2012) su u svojoj analizi pokazali da je starije životno doba na početku bolesti prediktor mortaliteta, kao i da je teška motorna onesposobljenost kod starijih bolesnika predisponirala nastanku životno ugrožavajućih komplikacijama, ko što je to pneumonija. Prema analizi Wingerchuka i sar. (2003) stepenn

motornog oporavka nakon mijelitisa i broj relapsa u prve dve godine trajanja bolesti bili su prediktori kraćeg preživljavanja. Pored promenjivih faktora preživljavanja, ženski pol i raniji početak bolesti, su potvrđeni nepromenjivi faktori povoljnijeg toka bolesti i preživljavanja.

Korišćenjem poslednjih dijagnostičkih kriterijuma za NMOSB, u centralnoj Srbiji je određena ukupna prevalencija 1.03/100 000. Broj obolelih je značajno manji ukoliko poredimo sa Japanom gde je prevalencija najviša, a najpribližnija Australijskoj i onoj u susednoj Mađarskoj.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Jelena Drulović, Vanja Martinović, Irena Dujmović Bašuroski, Šarlota Mesaroš, Simon Mader, Brian Weinshenker, Tatjana Pekmezović. **Long-term outcome and prognosis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from Serbia.** Multiple Sclerosis and Related Disorders, doi: 10.1016/j.msard.2019.101413.

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Kliničko-epidemiološka studija Devikove bolesti u centralnoj Srbiji“ dr Vanje Martinović, kao prva ovakva doktorska disertacija koja se bavi populacijom osoba sa NMOSB Srbije, predstavlja originalni rad i istaknut naučni doprinos u razumevanju NMOSB, za koju je opšte prihvaćeno da na svetskom nivou predstavlja retko i devastirajuće neurološko oboljenje. Pokazano je da NMOSB predstavlja retko oboljenje i u Centralnoj Srbiji. Deskripcijom i evaluacijom uticaja demografskih, kliničkih i parakliničkih osobina na progresiju onesposobljenosti, stečen je uvid u najvažnije elemente koji se tiču dijagnostikovanja i lečenja ovih bolesnika a koji su primenjivi i u kliničkoj praksi. Treba naglasiti da je po prvi put u ovom istraživanju ukazano na značaj u evaluaciji neurološkog deficita bolesnika sa NMOSB primena OSIS skale. Imajući u vidu sve navedeno, ova doktorska disertacija je dala značajan doprinos boljem razumevanju toka i ishoda ova bolesti.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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 Vanje Martinović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.12.2020.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dragoslav Sokić

---

Prof. dr Šarlota Mesaroš

---

Prof. dr Evica Dinčić

---

Mentor:

Prof. dr Jelena Drulović

---

Komentor:

Prof. dr Tatjana Pekmezović

---