

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању Републике Српске („Службени гласник Републике Српске“ број 73/10, 104/11, 84/12 и 108/13) и члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета на сједници одржаној 08. 07. 2014. године, донијело је Одлуку (број 18-3-429/2014) о именовању Комисије за оцјену докторске тезе „Преваленција васкуларних коморбидитета у мултиплој склерози; повезаност са онеспособљеношћу болесника“, у сљедећем саставу:

1. Др Милан Арбутина, ванредни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, предсједник,
2. Др Јелена Друловић, редовни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан и
3. Др Владо Ђајић, ванредни професор, ужа научна област Неурологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

Именована комисија подноси Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци сљедећи извештај.

1. УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

Докторска теза кандидата мр Далиборке Тадић написана је латиничним

писмом (фонт *Times New Roman*, величина 12, проред 1,5) и штампана на А4 формату. Теза је написана прегледно, јасно и језички коректно, на 126 страница уз цитирање 232 научне референце. Садржи 15 графикона и 20 табела који прате текст. У складу са методологијом научно-истраживачког рада, докторска теза садржи сљедећа поглавља: 1. Увод, 2. Циљ истраживања, 3. Материјал и методе, 4. Резултати, 5. Дискусија, 6. Закључци, 7. Литература, 8. Прилог. На крају рада наведена је и Листа скраћеница које су коришћене у писању докторске дисертације.

2.УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Уводни дио докторске тезе написан је на 22 стране. Сваки навод или пасус праћен је одговарајућом референцом из новије литературе, а старији извори односе се углавном на наводе који се тичу темељних сазнања из области етиопатогенезе, дијагностике, тока и лијечења мултипле склерозе (МС) која су, поред осталог, представљена у овом дијелу рада. На почетку уводног дијела аутор је хронолошки представио најновија истраживања везана уз присуство придружених обољења која се с највећом инциденцом јављају код пацијената обољелих од МС. У суштини, иако је МС хронична и потенцијално онеспособљавајућа болест познато је да не доводи до леталног исхода код обољелих особа. Смртни исход може бити пољедица дуготрајне онеспособљености, старења или придружених болести (коморбидитета).

Коморбидитети су дефинисани као укупно оптерећење факторима који утичу на поремећај здравља независним од основне болести која се посматра, при чему не треба занемарити навике и одређене елементе животног стила као што су пушење, узимање алкохола и физичка неактивност. Како коморбидитети и њихов третман могу утицати на МС, тако и МС и третман ове болести такође може утицати на дијагнозу, повећан ризик за појаву или тежину коморбидитета.

У уводном дијелу аутор је нарочито апострофирао потенцијалне бенефите које могу донијети истраживања коморбидитета у МС. Побољшање прогнозе мултипле склерозе, индивидуализовање медицинског приступа, уплив у патофизиолошке механизме и узроке који доводе до појаве МС, нови терапијски приступи, те побољшање квалитета живота обољелих, најизвјеснији су од њих. С

обзиром на то да су истраживања која се баве природним током болести фокусирана на прогнозу исхода МС која зависи само од тог обољења, њихов значај у моменту постављања дијагнозе је веома мали јер је прогноза веома неизвјесна. Од истраживања коморбидитета очекује се да се добијене информације могу искористити као један од прогностичких фактора који би нам помогли у склапању мозаика који се зове исход мултипле склерозе. Поред тога, пацијенти са неколико хроничних здравствених поремећаја могу бити компликовани за лијечење због немогућности примјене одређених терапеутских средстава у неким стањима. Наиме, ти пацијенти због могућности компликација лијечења, или контраиндикација за примјену неког од лијекова, бивају ускраћени за поједине терапијске опције. То се односи нпр. на немогућност примјене већине лијекова код оштећења јетре, или депресију код примјене интерферона- бета, као и кардиолошке поремећаје код примјене нових имуномодулаторних лијекова, и такве је пацијенте и њихове потенцијалне коморбидитете веома значајно идентификовати на почетку лијечења. Дакле, основни циљ истраживања коморбидитета је побољшање укупног здравственог стања обољелих од МС, а да бисмо успјели у томе морамо узети у обзир постојање коморбидитета, њихов третман, третман МС, утицај фактора околине, социоекономски статус и њихове сумарне ефекте на здравствено стање сваког пацијента.

У овом дијелу рада аутор детаљно наводи инструменте мјерења тј. начин за евалуацију присуства коморбидитета у смислу коришћења административних база података, изјава пацијената, и медицинске документације.

На крају уводног дијела нарочито су апострофирани васкуларни коморбидитети с обзиром на њихову учесталост и висок степен инвалидитета и морталитета који изазивају. Аутор је јасно и поткријепљено литературним подацима приказао поједине повезнице између ових обољења и МС у смислу патофизиолошких механизма, утицаја присуства церебро-васкуларних болести (ЦВБ) на ток МС, учесталост ових коморбидитетних стања у односу на друге врсте придружених обољења, те њихов утицај на прогресију болести, а нарочито прогресију физичке онеспособљености. У том контексту детаљно су анализирани поједини фактори ризика за ЦВБ: холестерол, тјелесна маса, пушње, хипертензија, хипергликемија и дијабетес, те коагулациони статус.

У овдје представљеној докторској дисертацији, циљеви рада које је кандидат поставио били су сљедећи:

1. Процјена присуства васкуларних коморбидитета у популацији обољелих од мултипле склерозе у поређењу са општом популацијом мечованом према полу и узрасту.

2. Процјена повезаности васкуларних коморбидитета и физичке онеспособљености мјерене скалом проширеног степена онеспособљености (*Expanded Disability Status Scale-EDSS*) код пацијената обољелих од МС.

Литература коришћена у изради докторске дисертације представљена је са 232 рефернце, правилно је цитирана, адекватна, савремена (укључујући и 2014. год.) и односи се на најзначајнија сазнања из испитиване области у свијету с обзиром на то да код нису до сада спровођена истраживања на ову тему.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

Изабрана методологија одређена је према циљу истраживања и аутор ју је представио на 5 страница текста.

Истраживање је дизајнирано по типу студије пресека која је спроведена у једном центру, што значи да су сви болесници са МС, дијагностиковани према ревидираним МекДоналдовим критеријумима из 2010. године, а који су се јавили на прелгод или хоспитализацију у Неуролошку клинику Клиничко болничког центра (КБЦ) Бања Лука били консекутивно укључивани. Испитивање је спроведено у складу са Хелсиншком декларацијом о људским правима, те уз претходну сагласност Етичког комитета КБЦ Бањалука.

Критеријуми за укључивање у студију били су: дијагноза МС постављена према МекДоналдовим критеријумима, старост од 18-69 година, писана сагласност испитаника. Критеријуми за искључивање из студије били су: кориштење кортикостероида у посљедњих мјесец дана и кориштење статина у посљедњих мјесец дана до момента испитивања. Узорак је чинила група сачињена од 100

пацијената обољелих од мултипле склерозе, те 50 контрола мечованих према полу и узрасту, а који нису обољели од запаљенске болести централног нервног система, нити ЦВБ, нису користили статине у посљедњих мјесец дана до момента испитивања, те су дали писану сагласност за учешће у истраживању.

Свим болесницима и контролама одређен је укупни холестерол, LDL и HDL, ниво триглицерида, гликемија, хематокрит, фибриноген, коагулациони статус (*APTT-Activated Partial Tromboplastin Time, PT-prothrombin thime , INR- International Normalized Ratio*), измјерена је тјелесна маса и висина, те крвни притисак. Свим пацијентима је у вријеме одређивања наведених биохемијских анализа одређен *EDSS* скор, као и вриједност индекса тјелесне масе (*body mass index-BMI*). Тестирање узорака крви због одређивања нивоа гликемије, укупног холестерола, LDL и LDL и триглицерида, хематокрита, и фактора коагулације добијених венепункцијом, вршено је у Заводу за лабораторијску дијагностику КБЦ Бањалука. Вриједности нивоа наведених биохемијских анализа одређене су у односу на референтне вриједности горе наведене лабораторије у којој су анализе рађене.

У току истраживања аутор је користио специфичне инструменте мјерења тј. скале и упитнике. Упитник за испитивање фактора ризика за васкуларне болести код пацијената са мултиплом склерозом који је коришћен у истраживању, креиран је на бази литературних података у сврху научно-истраживачког рада у Институту за епидемиологију Медицинског факултета Универзитета у Београду. Примијењен је код обје групе испитаника. Упитник се састојао из четири дијела. Први дио чини група питања за прикупљање основних социо-демографских података о испитанику. Друга група су питања из личне анамнезе која се односе на присуство ЦВБ код испитаника, те навике испитаника. Трећа група питања је намијењена прикупљању података у вези са породичном анамнезом испитаника за ЦВБ. Четврти дио анкетног упитника чине подаци о измјереним биохемијским параметрима и антропометријским мјерењима. Општи упитник садржавао је питања која су се односила на одређене клиничке карактеристике болесника тј. на узраст на почетку болести, дужину болести, ток МС и вриједност *EDSS* скору у моменту испитивања. Комплетан неуролошки преглед сваког испитаника, одређивање *EDSS* скору, и прикупљање анкетних података, вршио је аутор истраживања, а узимање узорака крви за биохемијске анализе, као и

антропометријска мјерења за то едуковани медицински техничари.

Примијењене методе су адекватне и савремене и омогућиле су да се добију логични и корисни резултати. Није било промјена плана истраживања, а испитивани параметри су дали довољно елемената да се остваре сви задани циљеви истраживања.

Статистичка обрада података је адекватна и укључивала је методе дескриптивне статистике, χ^2 тест, Студентов т-тест, анализу варијансе (*ANOVA*), корелациону (Пирсонов и Спирманов тест корелације) и регресиону анализу. Као мјера ефекта коришћен је релативни ризик (*RR*) са 95% интервалима повјерења (95% *IP*), а мултиваријантна логистичка регресиона анализа минимизовала је утицај потенцијалних конфаудинг фактора. Статистичка значајност је одређивана на нивоу 0.05. Резултати су концизно и јасно представљени, табеларно и графички, те пропраћени одговарајућим текстуалним објашњењима.

4. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

У складу с циљевима истраживања аутор је анализирао одређене демографске карактеристике испитаника обољелих од мултипле склерозе и припадника контролне групе, те одређене клиничке карактеристике испитаника обољелих од МС, а које би могле утицати на дизајн и резултате студије.

У смислу процјене присуства васкуларних коморбидитета у популацији обољелих од мултипле склерозе у поређењу са контролном групом мечованом по полу и узрасту, утврђено је детаљном анализом фактора ризика за ЦВБ да су у односу на припадност МС или контролној групи зависна три обиљежја: транзиторни исхемични атак (ТИА), лијечење хипертензије и пушење ($p < 0.05$). Утврђено је, такође, да је већи проценат заступљености лијечења хипертензије у МС групи, а да су просјечне вриједности и систолног и дијастолног притиска веће ($p < 0.05$) у контролној групи. Резултати показују и то да је удио пушача статистички значајно већи у групи обољелих ($p < 0.05$).

У односу на анализирани биохемијске параметре класификоване на патолошки или нормалан ниво, показано је да се проценат пацијената у МС и контролној групи који имају нормалан ниво анализираних биохемијских параметара разликује значајно само по једном обиљежју (триглицериди) и може се рећи да је ту присутна зависност. У случају утврђивања просјечне вриједности сваког од биохемијских параметара изражене нумерички, и разлике између МС и контролне групе, показано је да је разлика статистички значајна ($p < 0.05$) код нивоа триглицерида и *APTT*. При одређивању фактора везаних за одређивање *BMI*, утврђено је да су вриједности тјелесне тежине и *BMI* статистички значајно ($p < 0.05$) већи у контролној групи. Утврђивањем коефицијента корелације за анализираних варијабли утврђено је да постоји директна и веома висока повезаност између параметара *LDL*-укупни холестерол ($p = 0.006$). Такође је показано да постоји зависност између тока болести и нивоа холестерола ($p = 0.006$), *LDL* ($p = 0.013$), гликемије ($p = 0.000$) и *BMI* ($p = 0.031$). Примјеном униваријантне регресионе анализе утврђено је да се као предиктори могу посматрати образовање ($OR = 0.604$, $p = 0.016$), број година едукације ($OR = 0.838$, $p = 0.015$), ТИА ($OR = 0.116$, $p = 0.057$), систолни крвни притисак ($OR = 1.043$, $p = 0.02$), дијастолни крвни притисак ($OR = 1.049$, $p = 0.028$), триглицериди нормални ($OR = 0.225$, $p = 0.000$), *BMI* ($OR = 1.807$, $p = 0.030$).

У складу с другим циљем истраживања, одређена је повезаност васкуларних коморбидитета и физичке онеспособљености мјерене скалом проширеног степена онеспособљености (*EDSS*) код пацијената обољелих од МС. Однос између варијабли *EDSS*- укупни холестерол ($p = 0.001$), *EDSS-LDL* ($p = 0.003$), и *EDSS-APTT* ($p = 0.002$) има статистичку значајност, тј. показано је да степен физичке онеспособљености мјерен *EDSS* скалом зависи од нивоа укупног холестерола, *LDL* и *APTT*.

Досадашњи резултати који указују на утицај васкуларних коморбидитета на настанак и прогресију мултипле склерозе у појединим истраживањима прилично су неконзистентни. То може бити посљедица, различитог, понекад непримјереног, дизајна студија које се баве овом тематиком. Међутим, можда истраживања у овој области и не могу донијети јединствен закључак којем тежи медицина заснована на доказима, с обзиром на мноштво клиничких и демографских параметара који су подложни модификацијама у зависности од личног животног стила, фактора околине, примијењених терапијских опција, и генетског наслеђа сваког појединца.

Из претходно наведених разлога оваква истраживања је потребно спроводити у што више микросредина, гдје су ови параметри што униформнији, и настојати се оријентисати према тим резултатима. Ипак, у већини истраживања на ову тему, а то је потврђено и у нашој средини, показано је да проинфламаторни и тромбогенички процеси, повезани са дислипидемијом, процесима поремећеног метаболизма глукозе, пушењем, поремећајима у тјелесној маси, хипертензијом, поремећајима коагулације, а у комбинацији с неким демографским катактеристикама (пол, старост, социоекономски статус), могу кроз свој негативан, или евентуално протективан утицај, имати уплива на настанак, повећање степена физичке онеспособљености, прогресију, и предикцију мултипле склерозе. С обзиром на могућност корекције већине поменутих фактора огроман је практични значај оваквих истраживања. Њихови резултати указују на могућност превентивног дјеловања и минимализовање негативног утицаја наведених фактора на квалитет живота повезан са здрављем, у углавном младој популацији обољелих од МС. С обзиром на учесталост и ефекте и ЦВБ и МС на развој физичке онеспособљености, неопходно је спријечити суперпонирање утицаја оба обољења на укупно здравствено стање пацијента, чиме се смањује могућност развоја компликација болести, као и трошкови лијечења, што представља значајан бенефит за појединца, а посредно и за цијелу друштвену заједницу. У практичном смислу потребно је апострофирати и горе наведени моменат одређивања потенцијалних предиктивних фактора који нам у свакодневном раду с пацијентима омогућавају бољи терапијски приступ и увид у могући будући ток болести, што је један од циљева многих актуелних, а сигурно и будућих истраживања.

У дискусији ове докторске тезе огледа се способност кандидата да синтетизује доступне податке, адекватно разматра добијене резултате и доводи их у међусобну везу, те упоређује са доступним подацима из новије литературе који се односе на сличну проблематику.

5. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска теза „Преваленција васкуларних коморбидитета у мултиплој склерози; повезаност са онеспособљеношћу болесника“ урађена је у складу с образложењем које је приложено приликом пријаве тезе. Теза је урађена по правилима и прописима израде научно-истраживачког рада. Резултат је оригиналног стручног и научног рада кандидата. Теза је методолошки добро постављена, а материјал је статистички адекватно обрађен. Закључци су засновани на релевантним чињеницама. Резултати и закључци представљају оригиналан допринос науци. Теза је оригинална и као прва из ове области у нашој средини посебно значајна. Комисија за оцјену урађене докторске тезе једногласно даје позитивну оцјену докторској тези „Преваленција васкуларних коморбидитета у мултиплој склерози; повезаност са онеспособљеношћу болесника“, кандидатата мр. сц Далиборке Тадић и предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци и Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати овај извјештај и омогући јавну одбрану тезе.

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Милан Арбутина, председник

2. Проф. др Јелена Драловић, члан

3. Проф. др Владо Трајчић, члан