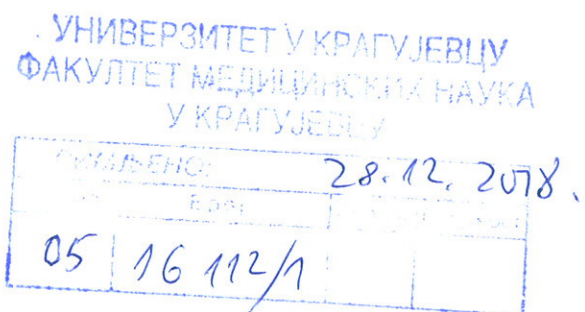


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-894/29, од 13.11.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Драгана Дуловића под називом:

„Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса“

Чланови комисије су:

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 Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Драган Дуловић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Драган Дуловић, специјалиста радиологије, рођен је 22.08.1959. године у Бернама. Медицински факултет у Крагујевцу је уписао 1978. године, а на њему дипломирао 1984. године. Звање специјалиста радиологије стиче 2000. године после обављене специјализације на Институту за Радиологију Војно медицинске академије. Докторске студије из Реуматологије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу уписује 2003. године. Од 1996. године запослен је на Институту за Радиологију ВМА. Од 2000. до 2005. обавља функцију Начелника одељења за интервентну-неваскуларну радиологију, а од 2005- 2015. функцију Начелника одељења за општу радиологију и ултразвучну дијагностику. Од 2015. године па до данас врши функцију Начелника Института за радиологију ВМА. Аутор и коаутор је више објављених радова у области ултразвучне, доплерске и скенерске дијагностике. Такође је и учесник неколико научно истраживачких студија.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритиса

Предмет: Примарни циљ овог истраживања је да утврди значај ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса као предиктора испољавања псоријазног артритиса

Хипотеза: Примарна хипотеза је да је ултрасонографско потврђивање ентезитиса код болесника са псоријазом значајно у дефинисању алгоритма за процену ризика од испољављања псоријазног артритиса.

Секундарне хипотезе су следеће:

1. Скрининг упитници имају предиктивну вредност у испољавању ентезитиса.
2. Дуже трајање псоријазе утиче на већи степен присуства ентезитиса.
3. Присуство ентезитиса утиче на квалитет живота болесника са псоријазом

2.3.Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у рецензираном часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

Dulovic D, Rusovic S, Mihajlovic M, Sekulic I, Prodanovic S. Application of color Doppler ultrasound in monitoring the effect of reducing the transjugular portosystem shunt due to hepatic encephalopathy: case report. Med J (Krag). 2017;51(3):98-100. **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

У постојећој литератури најзаступљеније су студије које се баве псоријазним артритисом (ПсА) након настанка псоријазе просечно 5-10 година мада се може испољити истовремено са настанком псоријазе или може да предходи појави псоријазе. Поједине студије показују да да је ризик већи у испољавању псоријазе на поглавини, на ноктима, интерглутеално тј перианално, затим аксиларном пределу, лицу док су промене на кожи трупу и екстремитетима у мањој мери праћене испољавањем ПсА. Присуство болести ноктију у псоријазу је вероватан ризик за будући развој.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Ово би била прва студија код нас која се бави ултрасонографским испитивањем 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.

Очекујемо да ће резултати студије допринети расветљавању клиничког тока псоријазе и псоријазног артритиса.

Циљ студије

Примарни циљ овог испитивања је да утврди значај ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса као предиктора испољавања псоријазног артритиса,

Секундарни циљеви истраживања су следећи:

1. Утврдити повезаност резултата ултрасонографског прегледа са упитницима за процену ризика од псоријазног артритиса.
2. Утврдити повезаност клиничких одлика псоријазе са учесталошћу ентезитиса доказаних ултрасонографским прегледом
3. Утврдити повезаност резултата ултрасонографског прегледа са квалитетом живота са псоријазом

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Претраживањем доступних база података утврђено је да су досадашња истраживања и објављени радови у којима се указује на могућност претпоставке да ултрасонографски верификован ентезитис може бити предиктор развоја ПсА у псоријазу. До сада је само у једној студији у групи пацијената са псоријазом и сумњивим ПсА активност доплера у најмање једној ентези пружила добру предиктивну вредност за каснију дијагнозу ПсА код пацијената са псоријазом. Студије показују да су неопходне осетљиве технике као што су МР и ултрасонографија, при томе се ултрасонографија намеће као дијагностичка метода избора у откривању ентезитиса јер је безбедна, брза, поновљива и јефтина дијагностичка метода.

2.7. Материјал и методе:

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као клиничка опсервациона проспективна студија анализе предиктивног значаја ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса за испољавање псоријазног артритиса (студија случај-контрола).

2.7.2. Популација која се истражује

Студија ће обухватити 180 болесника оба пола са патохистолошки верификованом псоријазом који нису били на системској терапији, старости од 18 до 70 година, који ће бити лечени у Клиници за кожне болести ВМА. Сви болесници треба да дају свој пристанак у писаној форми, уз одобрење Етичког одбора Војномедицинске академије.

2.7.3. Узорковање

Биће укључени сви пацијенти који испуне критеријуме за укључење и искључење према типу „узастопног узорка“, како би се прикупио довољан број пацијената и задовољили критеријуми снаге студије и величине узорка.

- Укључујући критеријуми:

У студију ће бити укључени болесници који имају патохистолошки верификовану псоријазу и који нису лечени системском терапијом, старости 18 до 70 година, лечени у Клиници за кожне болести ВМА, Београд. Експерименталну групу ће чинити болесници са псоријазним артритисом (45 испитаника), а контролну групу болесници са псоријазом без критеријума за псоријазни артритис (135 испитаника).

Критеријуми за неукључивање биће:

1. Болесници са псоријазом која није патохистолошки верификована
2. 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, антималярици, биолошка терапија)
3. Позитивна лична анамнеза у погледу доказаног анкилозирајућег спондилитиса
4. Позитивна лична анамнеза у погледу доказаних запаљењских болести црева
5. Болесници који су из било ког разлога узимали нестероидне антиинфламаторне лекове у последња два месеца
6. Болесници са малигном болешћу
7. Психијатријски болесници
8. Пoviшен *CRP* због коморбидитета

-Критеријуми за искључење у току студије:

Болесници са некомплетним релевантним подацима у њиховој медицинској историји болести и повлачење информисаног пристанка од стране болесника.

2.7.4. Варијабле

На почетку студије код свих испитаника биће обављени комплетни клинички дијагностички тестови: анамнеза, физикални преглед, прикупљање података о биопсији коже и досадашњем лечењу, коморбидитетима, лабораторијске анализе крви, израчунавање PASI скорa, попуњавање скрининг упитника (EARP, PEST, SiPAS, PASE), визуелне скале бола (VAS), попуњавање дерматолошког индекса квалитета живота, ултрасонографски преглед ентеза са израчунавањем MASEI и GUESS скорa, израчунавање дерматолошког индекса квалитета живота (DLQI).

У остваривању циљева студије биће укључени лекар и болесник.

Учесће болесника укључује: попуњавање скрининг упитника (EARP, PEST, SiPAS, PASE), визуелне скале бола (VAS), попуњавање дерматолошког индекса квалитета живота (DLQI), попуњавање Хамилтон скале депресивности (HAMD), уз евентуалну асистенцију лекара.

Учесће лекара укључује: анамнезу, физикални преглед, прикупљање података о биопсији коже и досадашњем лечењу, коморбидитетима, лабораторијске анализе крви, израчунавање PASI скорa, ултрасонографски преглед ентеза са израчунавањем MASEI и GUESS скорa.

Примарна независна варијабла је ехосонографско присуство ентезитиса квантификовано преко MASEI и GUESS скорa.

Примарна зависна варијабла је присуство псоријазног артритиса.

Секундарне независне варијабле: трајање псоријазе, дистрибуција псоријазних промена, PASI скор.

Зависне варијабле: EARP, PEST, SiPAS и PASE скорови, степен системске инфламације (серумска концентрација CRP).

Збуњујуће варијабле су:

1. Социодемографске варијабле (пол, године живота, социјални статус).
2. Коморбидитети (дегенеративни реуматизам).
3. Хамилтон скала депресивности (HAM-D).
4. Навике (конзумирање алкохола и других психоактивних супстанци, конзумирање кафе, пушење – код свих навика дневни унос, трајање навике) и др.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун студијског узорка заснован је на подацима претходних студија сличног дизајна и претпоставци разлике учесталости детектованог ентезитиса међу групама од 20%. У претходно публикованим истраживањима инциденца ентезитиса у популацији болесника са псоријазним артритисом је била око 35% док је код болесника са псоријазом она износила 17%, уз вероватноћу од 95% доње границе поверења до 8% (22,23). Коришћењем одговарајућег рачунарског програма, уз алфа грешку од 0.05, снагу студије 0.8, учесталост ентезитиса у експерименталној и контролној групи од 35% и 15%, односом броја испитаника 1:3, за обострано тестирање хипотезе, одређен је број од 45 испитаника у групи оболелих од псоријазног артритиса и 135 у групи болесника са псоријазом без критеријума за псоријазни артритис (24). Имајући у виду велике варијације у публикованим подацима о преваленци ентезитиса код болесника са псоријазом и псоријазним артритисом, предвиђено је да се после првих 25 болесника учини статистичка међуанализа. Уколико разлика учесталости међу групама буде већа од очекиване, биће испуњен критеријум за завршетак студије.

2.7.6. Статистичка обрада података

Статистичка анализа зависиће од карактеристика добијених података.

Примарне варијабле ће бити представљене у виду фреквенција појединих обележја (категорија), а статистичка значајност разлика утврдиће се применом χ^2 квадрат теста.

У неким параметрима биће коришћена средња вредност \pm стандардна девијација (SD). Провера нормалности дистрибуције података извршиће се применом Колмогоров-Смирнов теста. За поређења резултата извршиће се примена Т-теста за независне узорке или одговарајући непараметарски тестови (Mann-Whitney или Wilcoxon тест).

За процену повезаности варијабли (зависности, асоцијација, облика), њене јачине и смера користиће се Pearson-ов коефицијент линеарне корелације, модел једностране линеарне регресије, Spearman-ов коефицијент корелације и Spearman-ов коефицијент

корелације рангова, модел мултиплерегресије. У напреднијој анализи радиће се логистичка бинарна регресија. Статистички значајна разлика процењива ће се на минималном нивоу $p < 0,05$. Комплетна статистичка анализа података изврши ће се помоћу комерцијалног статистичког софтвера SPSS Statistics 18.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације:

- Дуже трајање псоријазе и већа захваћеност коже утицаће на већи степен присуства ентезитиса
- Распоред псоријатичних промена утицаће на већи степен присуства ентезитиса
- Системска инфламација утиче на присуство ентезитиса
- Скрининг упитници имају предиктивну вредност у испољавању ентезитиса
- Присуство ентезитиса утиче на квалитет живота болесника са псоријазом
- Коморбидитети, животна доб, степен депресије утичу на квалитет живота болесника, али не и на испољавање ентезитиса

2.9. Оквирни садржај дисертације

Псоријаза је аутоимуна системска инфламаторна болест где поред промена на кожи пацијент са псоријазом суочава се са повишеним ризиком за појаву депресије, гојазности, дијабетеса, инфламаторних болести црева, хипертензије, болести срца. Најчешћи коморбидит псоријазе је псоријазни артритис. Обзиром на претходно наведене чињенице верујемо да ће ово истраживање успети да пружи адекватне доказе о повезаности ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса као предиктора испољавања псоријазног артритиса са одређеним клиничким знацима, симптомима и коморбидитетима, уз закључак да ултрасонографски преглед ентеза представља значајан корак у скринингу пацијената са псоријазом а самим тим да утиче на подизање свести о значају њихове детекције код радиолога и лекара других специјалности.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Доц. др Радиша Војиновић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама, а према објављеним радовима Комисија констатује компетентност предложеног ментора за менторство у изради ове докторске дисертације.

3.1. Компетентност ментора

1. Zivanovic-Macuzic I, Vulovic M, **Vojinovic R**, Jovanovic M, Radunovic A, Milev B, Cvetkovic A, Stojiljkovic M, Milosevic B, Ivošević A, Aksic M, Simovic A, Jeremic D. The Bohler's angle in population of central Serbia - a radiological study. *Vojnosanit Pregl*. 2018;75(3):241-5.
2. **Vojinovic RH**, Milovanovic DR, Dimic ND, Radovanovic M, Mitrovic SLj, Radovanovic DM. Hepatic abscess originating from renal suppurative collection. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(2):155-6.
3. Mitrovic SLj, Arsenijevic PS, Kljakic D, Djuric JM, Milosavljevic MZ, Protrka ZM, **Vojinovic RH**. Gestational choriocarcinoma of the cervix. *Arch Iran Med*. 2014;17(11):783-5.
4. Jovanović DV, Ilić MB, Milosavljević MZ, Mihajlović Z, **Vojinović RH**, Mitrovic SLj, Azanjac G. Dysplasia epiphysealis hemimelica: a case report. *Vojnosanit Pregl*. 2014 Nov;71(11):1081-4.
5. Nedovic J, Protrka Z, Ninkovic S, Mitrovic S, **Vojinovic R**, Glisic J, Markovic-Filipovic B, Milosevic B, Peulic M, Cvetkovic A. Cisplatin monotherapy with concurrent radiotherapy versus combination of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy with concurrent radiotherapy in patients with locoregionally advanced cervical carcinoma. *J BUON*. 2012;17(4):740-5.
6. Ognjanovic N, Jeremic D, Zivanovic-Macuzic I, Sazdanovic M, Sazdanovic P, Tanaskovic I, Jovanovic J, Popovic R, **Vojinovic R**, Milosevic B, Milosavljevic M, Stojadinovic D, Tosevski J, Vulovic M. MDCT angiography of anatomical variations of the celiac trunk and superior mesenteric artery. *Arch Biol Sci*. 2014; 66(1); 233-40.

4. Научна области дисертације

Медицина. Изборно подручје: Експериментална и примењена интерна медицина

5. Научна области чланова комисије:

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 Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

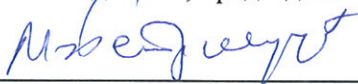
На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове кандидата Драган Дуловића Комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да утврди значај ултрасонографски дијагностикованог ентезитиса као предиктора испољавања псоријазног артритиса. Комисија сматра да ће предложена докторска теза кандидата Драгана Дуловића бити од великог научног, практичног и потенцијално клиничког значаја.

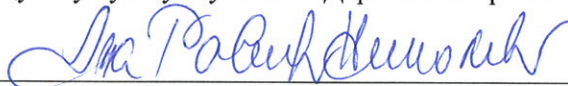
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Драгана Дуловића под називом: Ентезитис као предиктор испољавања псоријазног артритисаи одобри њену израду, под менторством предложеног ментора.

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, _____ године

