



## ИЗВЈЕШТАЈ

*о оцјени подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације*

### 1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

Орган који је именовано комисију: Научно-наставно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци

Датум именовања комисије: 13.11.2023.

Број одлуке: 18/3.879/23

Чланови комисије:

1. Др Сњежана Поповић-Пејичић	професор	интерна медицина- ендокринологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Бања Лука		предсједник
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
2. Др Мирјана Шефик-Букилица	професор	интерна медицина- реуматологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Београд		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији
3. Др Ивица Јеремић	доцент	интерна медицина- реуматологија
Презиме и име	Звање	Научно поље и ужа научна област
Медицински факултет Београд		члан
Установа у којој је запослен-а		Функција у комисији

<b>2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ</b>					
Име, име једног родитеља, презиме: Марина (Милан) Вукчевић					
Датум рођења: 9. 11. 1978.					
Мјесто и држава рођења: Задар, Хрватска					
<b>2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије</b>					
Година уписа:	1997/98	Година завршетка:	2007	Просјечна оцјена током студија:	7.67
Универзитет: Медицински факултет Бања Лука					
Факултет/и: Медицински факултет					
Студијски програм: Општи смјер					
Стечено звање: Доктор медицине					
<b>2.2. Студије другог циклуса или магистарске студије</b>					
Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
Универзитет:					
Факултет/и:					
Студијски програм:					
Назив завршног рада другог циклуса или магистарске тезе, датум одбране:					
Ужа научна област завршног рада другог циклуса или магистарске тезе:					
Стечено звање:					
<b>2.3. Студије трећег циклуса</b>					
Година уписа:	2019/20	Број ECTS остварених до сада:		Просјечна оцјена током студија:	9.0
Факултет/и: Медицински факултет Бања Лука					
Студијски програм: Биомедицинске науке					
<b>2.4. Приказ научних и стручних радова кандидата</b>					
1. РБ	Божич Љ, Јовић Д, Вукчевић М. Приказ случаја пацијентике са системским еритемским лупусом и дијабетес мелитусом тип 1, Конгрес дијабетолога Републике Српске са међународним учешћем, март 2013. Подаци о референци: Пацијенти који болују од системског еритемског лупуса често имају удружене болести. Око 30% пацијената са				Категорија <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Категорија се односи на оне часописе и научне скупове који су категорисани у складу са Правилником о публикавању научних публикација („Службени гласник РС”, бр. 77/10) и Правилником о мјерилима за остваривање и финансирање Програма одржавања научних скупова („Службени гласник РС”, бр. 102/14) односно припадност рада часописима индексираним у свјетским цитатним базама.



	<p>системским еритемским лупусом развије друго, треће или четврто аутоимуно обољење. У овом раду представљен је случај 23-огодишње пацијентике са 2.5 годишњом историјом шећерне болести типа 1. На основу позитивних антинуклеарних антитијела, anti Sm/RNP at позитивна у високом титру, леукоцитопеније, лимфоцитопеније и артралгије закључено је да се ради о системском еритемском лупусу. У терапију су укључени синтетски антимаљарик и ниске дозе кортикостероида. Комбинација двије аутоимуне болести, системског еритемског лупуса и шећерне болести типа 1 је ријетка, али постоји повећани ризик за појаву обољења бубрега, атеросклерозе, периферне неуропатије и ретинопатије. Лијечење је комплексно, потребно је тежити комплетној ремисији болести и доброј контроли гликемије.</p>	
1.	<p>Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4</p>	
<p><i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i></p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
2.	<p>Божић Љ, Гашић Б, Јовић Д, Вукчевић М, Аћимовић Јела. Одговор на терапију микофенолат мофетилом код пацијентике са тешким обликом системског еритемског лупуса, Scripta Medica, 2016; 47(1): 77-7810.</p> <p>Подаци о референци: Системски еритемски лупус (СЕЛ) је болест непознате етиологије у којој су ткива и ћелије оштећени патогеним аутоантитијелима и имунским комплексима. 90% обољелих су жене, а старосна доб у којој најчешће обољевају је између 20. и 40. године живота. Болест може захватити само један органски систем, а може бити и вишесистемска и захватити кожу, зглобове, бубреге, плућа, нервни систем и серозне мембране. У раду је приказан случај 38-огодишње пацијентике са тешким обликом системског еритемског лупуса који је адекватно одреаговао на терапију микофенолат мофетилом.</p>	
<p><i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i></p>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
3.	<p>Ovčina I, Gavranović D, Vukčević M. Systemic lupus erythematosus associated with sarcoidosis: Case report, Egyptian Rheumatologist, 2021;44:37-39.</p> <p>Подаци о референци: Повезаност између системског еритемског лупуса (СЕЛ) и саркоидозе се сматра изузетно ријетким. Најчешће, саркоидоза коегзистира са Сјогреновим синдромом. Истражујући литературу, чини се да је повезаност СЕЛ и саркоидозе много чешћа него што се раније мислило. У раду је приказан случај пацијентике са вишегодишњом историјом СЕЛ којој је дијагностикована саркоидоза. Закључено је да треба размотрити повезаност СЕЛ и саркоидозе, иако се наводи да је изузетно ријетка. Можда је стварна учесталост СЕЛ и саркоидозе потцјењена. Потребно је више истраживања о генетици и патогенези да би се ова стања потпуно разумјела.</p>	



<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
4.		
<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i>		
РБ	Подаци о референци	Категорија
5.		
<i>Кратак опис садржаја (до 150 ријечи):</i>		
<i>Оцјена релевантности научне и стручне активности кандидата за предложену тему дисертације:</i>		
Да ли студент испуњава прописане услове?		<input type="checkbox"/> <u>ДА</u> <input type="checkbox"/> <u>НЕ</u>

<b>3. ПОДАЦИ О МЕНТОРУ</b>
Име и презиме: Предраг Остојић
Академско звање: Доцент
Научно поље и ужа научна област: Интерна медицина-реуматологија
Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Београду
Биографија (до 300 ријечи): ЗАПОСЛЕН У: Институт за Реуматологију Београд, Медицински факултет, Универзитет у Београду РАДНО МЈЕСТО: 2014 – 2021 Помоћник директора за организацију, планирање, евалуацију и медицинску информатику 2011 – 2018 Асистент на катедри за интерну медицину и реуматологију 2018 – даље Доцент на катедри за интерну медицину и реуматологију 2010 – даље Начелник болничког В одјељења 2004 – даље Специјалиста интерне медицине - реуматолог ОБРАЗОВАЊЕ: 1999. Доктор медицине (MD), Медицински факултет, Универзитет у Београду 2003. Магистеријум (реуматологија), Медицински факултет, Универзитет у Београду 2004. Специјализација из интерне медицине, Медицински факултет, Универзитет у Београду 2008. Ужа специјализација из реуматологије, Медицински факултет, Универзитет у Београду 2009. Докторска дисертација (реуматологија), Медицински факултет, Универзитет у Београду



2013. Мастер менаџер у систему здравствене заштите, Медицински факултет и Факултет организационих наука, Универзитет у Београду

**ПРОФЕСИОНАЛНО ИСКУСТВО:**

1999-2004 Одјељенски лекар, Институт за реуматологију

2004. (три мјесеца) Одјељење реуматологије, Болница Carregi, Фиренца, Италија

2005. (три мјесеца) Одјељење за инфекције и инфламацију, Општа болница, Southampton, Велика Британија

2004 - даље Специјалиста интерне медицине и реуматологије, Институт за реуматологију, Београд

**ОБЛАСТ НАУЧНОГ РАДА:**

Системска склероза (оштећење крвних судова, плућа и бубрега, оцјена тежине болести).

Магистарска теза – "Оцјена тежине болести и функцијске способности болесника са системском склерозом", Докторска дисертација – "Дијагностика раног алвеолитиса код болесника са системском склерозом методом индукованог спутума". Рана дијагноза хроничних артритиса (био национални координатор пројекта Министарства и Института за реуматологији – "Успостављање здравствене мреже за рано откривање и лијечење болесника са хроничним артритисом (реуматоидним артритисом и спондилоартритисом) у Србији са циљем превенције инвалидитета и очувања радне способности" (2012-2014).

**ПУБЛИКАЦИЈЕ:**

Више од 80 научних радова објављених на стучним састанцима у земљи и иностранству, у домаћим и међународним стручним часописима. 29 чланака објављених у цјелини у часописима који се цитирају у Current Contents-у и Medline-у, од тога је први аутор 20 чланака.

**ЗНАЊЕ ЈЕЗИКА:** Енглески и њемачки

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:

РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. <i>Acta Reumatol Port.</i> 2017 Jan-Mar;42(1):18-25.	
2.	Ostojic P, Vujovic M. Prevalence and clinical correlates of small airway obstruction in patients with systemic sclerosis. <i>Clin Rheumatol.</i> 2021 Apr;40(4):1417-1422. doi: 10.1007/s10067-020-05353-4. Epub 2020 Aug 22.	
3.	Ostojic P, Knezevic-Apostolski S, Djurovic N, Stojic B, Jankovic K, Bartolovic D. Neurological and electroneurography findings in patients with systemic sclerosis and symptoms of neuropathic pain in extremities. <i>Acta Neurol Belg.</i> 2021 Feb;121(1):205-209. doi: 10.1007/s13760-018-1048-z. Epub 2018 Nov 21.	
4.	Ostojic P, Damjanov N. Effects of micronutrient antioxidants (alpha-tocopherol and ascorbic acid) on skin thickening and lung function in patients with early diffuse systemic sclerosis. <i>Rheumatol Int.</i> 2011 Aug;31(8):1051-4. doi: 10.1007/s00296-010-1398-1. Epub 2010 Mar 23.	



5.	Ostojic P, Damjanov N. Indices of the Scleroderma Assessment Questionnaire (SAQ) can be used to demonstrate change in patients with systemic sclerosis over time. Joint Bone Spine. 2008 May;75(3):286-90. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.06.014. Epub 2008 Apr 2.		
Да ли ментор испуњава прописане услове?		<u>ДА</u>	НЕ

#### 4. ПОДАЦИ О КОМЕНТОРУ

Име и презиме: Властимир Влатковић

Академско звање: Професор

Научно поље и ужа научна област: Интерна медицина-нефрологија

Матична институција стицања избора у звање: Медицински факултет Универзитета у Београду

Биографија ментора/коментора (до 1000 карактера):

Рођен 08.06.1966. год. у Требињу, гдје је завршио основну и средњу Медицинску школу. Говори енглески и француски језик. Дипломирао 1992. год. на Медицинском факултету у Београду са просјечном оцјеном 8,96. Исте године почео са радом у Клиничком центру у Приштини, на Одјељењу нефрологије и хемодијализе Интерне клинике, гдје је радио до јуна 1999. год. На Медицинском факултету у Приштини 1996. год. изабран у звање асистента приправника на Катедри интерне медицине. Од августа 1999. год. наставио рад у Клиничком центру у Бањој Луци на Одјељењу хемодијализе до 2001. год, када је формиран "International Dialysis Centre" у Бањој Луци, гдје је радио до марта 2009. год, од када је поново запослен у УКЦ Бања Лука, Клиника за унутрашње болести. Специјализацију из Интерне медицине уписао 1993. год, а специјалистички испит положио 1997. год. на Медицинском факултету у Приштини. Постдипломске студије уписао 1993. год, а магистарску тезу под називом "Тубулска функција бубрега у diabetes mellitusu тип 2" одбранио децембра 2001. год. на Медицинском факултету у Београду, ментор проф. др Биљана Стојимировић. Субспецијализацију из нефрологије уписао 2002. год. на Медицинском факултету у Београду, а рад из уже специјализације под називом "Значај непрекидног праћења клиренса за процјену адекватности хемодијализе" одбранио априла 2004. год, ментор проф. др Биљана Стојимировић. Докторску дисертацију под називом "Значај синдрома малнутриције и инфламације за предвиђање исхода у болесника на хроничној хемодијализи" пријвио је 2007. год, а одбранио 15.07.2011. год. на Медицинском факултету у Београду, ментор проф. др Биљана Стојимировић. Аутор је и коаутор више научних радова, публикованих у часописима, или приказаних на домаћим и међународним конгресима и стручним скуповима. У периоду од 2002-2005. год. био је први предсједник Удружења нефролога Републике Српске. Стално запослен на Одјељењу нефрологије Клинике за унутрашње болести УКЦ-а у Бањој Луци, сада на мјесту шефа одјељења. У звање ванредног професора интерне медицине на Медицинском факултету у Бањој Луци изабран 2017. године.

Радови из области којој припада приједлог теме докторске дисертације:



РБ	Навести појединачно радове, књиге, поглавља. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци.	Категорија
1.	V. Vlatković, I. Risović, S. Popović-Pejičić, Značaj cistatina C kao faktora rizika za kardiovaskularne bolesti kod oboljelih od tipa 2 diabetes mellitus-a, Biomedicinska istraživanja, Vol. 8, No. 2, pp. 94-104, Dec, 2017.	
2.	V. Vlatković, J. Trbojević Stanković, D. Nešić, B. Stojimirović, A novel complex model of hemodialysis adequacy: predictive value and relationship with malnutrition-inflammation score, ARCHIVES OF BIOLOGICAL SCIENCES, Vol. 69, No. 1, pp. 129-137, Mar, 2017.	
3.	V. Vlatković, J. Trbojević Stanković, B. Stojimirović, Relationship between malnutrition-inflammation complex syndrome and fluid balance in maintenance hemodialysis patients, Urology and Nephrology Open Access Journal, Vol. 4, No. 5, pp. 1-8, May, 2017.	
4.	Vlatković V, D. Vojvodić, B. Stojimirović, M. Grujičić, B. Gašić. Uticaj diabetes mellitusa na preživljavanje bolesnika na hroničnoj hemodijalizi (Influence of diabetes mellitus on survival in patients on chronic hemodialysis). Oral presentation at First Congress of diabetology of the Republic of Srpska with international participation; Banja Luka, March 21 <sup>st</sup> – 24 <sup>th</sup> , 2013.	
5.	Vlatković V. Značaj sindroma malnutricije i inflamacije za predviđanje ishoda u bolesnika na hroničnoj hemodijalizi (The significance of malnutrition-inflammation complex syndrome for predicting outcome in hemodialysis patients). PhD thesis, Belgrade School of Medicine, 2011.	
Да ли коментор испуњава прописане услове?		<u>ДА</u> НЕ

<b>5. ОЦЈЕНА ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ</b>		
<b>5.1. Формулација назива дисертације (наслова)</b>		
Повезаност интерлеукина 6 и 17 и артритиса код болесника са системским еритемским лупусом		
Да ли је наслов тезе подобан?	<u>ДА</u>	НЕ
<b>5.2. Научно поље и ужа научна област</b>		
Интерна медицина-реуматологија		
Да ли су научно поље и ужа научна област исти као код ментора/коментора?	<u>ДА</u>	НЕ
<b>5.3. Предмет истраживања</b>		
Повезаност концентрација IL-6 и IL-17 и артритиса и активности болести код болесника са системским еритемским лупусом (СЕЛ).		
Да ли је предмет истраживања релевантан и у складу са предложеним насловом?	<u>ДА</u>	НЕ



#### 5.4. Релевантност и савременост коришћених референци и литературе са списком литературе

Системски еритемски лупус (СЕЛ) је мултисистемска аутоимуна болест непознате етиологије коју карактерише веома хетерогена клиничка слика и присуство антинуклеусних (ANA) и других аутоантитијела. СЕЛ може да захвати многе органске системе укључујући и мускулоскелетни систем. Симптоми мускулоскелетног система су чести и јављају се код 95% болесника током болести [1]. Артралгија је врло чест симптом код болесника са лупусом али неће сви болесници са артралгијом напредовати до правог артритиса. Артритис је укључен као ставка у ревидиране класификационе критеријуме лупуса Америчког колеџа за реуматологију (ACR) 1997 године и класификационе критеријуме Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) из 2012 године за СЕЛ. Нови критеријуми за лупус Европске лиге за реуматизам/Америчког колеџа за реуматологију (EULAR/ACR) из 2019 године обухватају синовитис који укључује два или више зглобова окарактерисан отицањем или изливом или осјетљивост два или више зглобова и најмање 30 минута јутарње укочености [2].

Доказивање присуства антитијела је значајно за дијагнозу СЕЛ-а. ANA, anti-dsDNA и фосфолипиди су укључени у 11 критеријума за дијагностиковање СЕЛ, укључујући и нову класификацију EULAR/ACR из 2019 године, који имају осјетљивост од 96% и специфичност од 93,4%. Пошто су високе концентрације anti-dsDNA антитијела скоро искључиво присутне код болесника са СЕЛ, anti-dsDNA антитијела су више СЕЛ-специфична. Осим тога, титри ANA и антигенски циљ су предиктивни за патогеност и прогнозу болести. Тако титри anti-dsDNA имају дијагностичку вриједност у процјени активности СЕЛ [3]. 2009 године хипокомплементија која укључује C3, C4 и укупни хемолитички комплемент (CH50) је предложена као имунолошки критеријум за побољшање класификационих критеријума приликом дијагностиковања СЕЛ-а [4].

Мускулоскелетни ултразвук (MCU) са Power Dopplerom (PD) је значајна техника за процјену оштећења зглобова и тетива, нарочито за процјену запаљенског процеса у синовији, тетивама као и оштећења костију. Метода је веома осјетљива за откривање чак и минималних промјена асимптоматских зглобова [5]. Ултразвучни преглед је нарочито од помоћи за откривање запаљења зглобова и/или тетива код болесника са артралгијом, али без клиничког синовитиса и за рану идентификацију коштаных ерозија [6].

Мускулоскелетни ултразвук је супериорна метода за откривање и најмање количине течности у зглобу и у задње вријеме се све више користи за преглед зглобова код обољелих од СЕЛ. Подаци из програма истраживања FeeTURA указују на то да се ултразвучним прегледом може лако разликовати хипертрофија метатарзофалангеалних зглобова, синовитис, хипертрофија бурзе и бурзитис, као и идентификовати патологија меких ткива у стопалима, која није клинички изражена код болесника са реуматоидним артритисом. Ова техника се такође може спровести код обољелих од СЕЛ. Ултразвучни преглед се значајно користи код реуматоидног артритиса за процјену оштећења зглобова и доношења одлуке о лијечењу. Међутим, врло је мало студија до сада истраживало такве процјене код обољелих од СЕЛ [7]. Такође, истраживања су упозорила на знатну супклиничку присутност патолошких промјена зглобова код болесника са СЕЛ-ом. Долази се до закључка да ослањање само на физикални преглед зглобова може довести до подцјењивања присутности упале зглоба. У прегледном чланку Caroline Lins и Mittermayera Santiaga, објављеном 2015. године, који је обухватио литературу од 1950. до 2015. године, примјећена је велика учесталост супклиничких ултразвучних промјена зглобова и тетива [8].

Цитокини су по природи гликозилирани протеини релативно мале молекулске масе. Цитокине излучују разне ћелије као што су лимфоцити, моноцити, макрофази, фибробласти итд. IL-6 откривен је 1986. године као фактор стимулисања B ћелија који



покреће производњу IgG. Касније се показало да је то мултифункционални цитокин који регулише бројне биолошке процесе, укључујући развој органа, реакције у акутној фази, упалу и имунски одговор. Бројне студије наводе да болесници са СЕЛ-ом имају више нивое IL-6 у серуму од здравих контрола, што сугерише да би IL-6 могао бити укључен у патогенезу СЕЛ. Радови су показали да је већа експресија IL-6 у серуму значајно повезана са активношћу СЕЛ-а [9].

IL-17 је откривен 1993. године као производ гена изолованог прво у ћелијама глодара као цитотоксични антиген 8 повезан са Т лимфоцитима (CTLA-8), а затим у активираним Т ћелијама код људи. Многи радови описују високе концентрације IL-17 у циркулацији, мјерене ELISA техникама, код болесника са СЕЛ у поређењу са здравим контролама. Те концентрације су у корелацији са активношћу болести, процјењени индексом активности болести (SLEDAI). Високе концентрације IL-17 су маркер лошег исхода код болесника са лупус нефритисом а такође концентрација IL-17 у серуму је повећана код болесника са лупусом ЦНС-а. Међутим, друге студије не показују повећање концентрације IL-17 или никакву корелацију са активношћу болести. Разлози за то су многи, укључујући и начине на које се IL-17 детектује. Протеин IL-17 се обично открива коришћењем ELISA технике која не пружа доказе да ли је IL-17 биоактиван [10]. Са својом главном улогом у патогенези СЕЛ, базални серумски нивои IL-17 се могу користити као осјетљиви биомаркер за активност болести, а такође и као предиктор ремисије лупус нефритиса [11].

#### Списак кориштене литературе:

1. Wong et al. Musculoskeletal Ultrasound in Systemic Lupus Erythematosus: Systematic Literature Review by the Lupus Task Force of the OMERACT Ultrasound Working Group. *J Rheumatol.* 2019;46(10):1379-87.
2. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9): 1400–12.
3. Al-Mughales JA. Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters. *Front. Immunol.* 2022;13: 850759. DOI: 10.3389/fimmu.2022.850759.
4. Li H, Lin S, Yang S, Chen L, Zheng X. Diagnostic value of serum complement C3 and C4 levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):471-7.
5. Tani C, Carli L, Stagnaro C, Elefante E, Signorini V, Balestri F, Delle Sedie A, Mosca M. Imaging of joints in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 114(5):68-73.
6. Matteo AD, Smerilli G, Cipolletta E, Salaffi F, Angelis RD, Carlo MD, Filippucci E, Grassi W. Imaging of Joint and Soft Tissue Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports* 2021; 23(9): 73. DOI: 10.1007/s11926-021-01040-8.
7. Mukherjee S, Cherry L, Zarroug J, Culliford D, Bowen C, Arden N, Edwards C. A pilot investigation of the prevalence of US-detectable forefoot joint pathology and reported foot-related disability in participants with systemic lupus erythematosus. *J Foot Ankle Res.* 2016; 9:27. DOI: 10.1186/s13047-016-0158-1.
8. Смиљанић Томичевић Љ, Чубелић Д, Мајер М, Анић Б. Ултразвучна евалуација зглобова и тетива глежња у суставном еритемском лупусу. *Реуматизам* 2019;66(2):64–70.
9. Ding J, Su S, You T, Xia T, Lin X, Chen Z, Zhang L. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2020; 75: e1801. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1801.



10. Robert M, Miossec P. Interleukin-17 and lupus: enough to be a target? For which patients? Lupus; 2020(29): 6–14.

11. Rincón-Delgado KL, Tovar-Sánchez C, Fernández-Ávila DG, Rodríguez C L-S. Role of cytokines in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. Rev Colomb Reumatol.2021;8(2):144-55.

Да ли су коришћена литература и референце релевантне у погледу обима, садржаја и савремености.	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

#### 5.5. Циљеви истраживања

1. Упоредити вриједности између концентрација IL-6 и IL-17 и артритиса доказаних ултразвучним прегледом код болесника са СЕЛ и болесника са СЕЛ без артритиса
2. Испитати повезаност концентрација IL-6 и IL-17 и активности болести код болесника са СЕЛ мјерене са SLEDAI скором
3. Упоредити вриједности између концентрација IL-6 и IL-17 обољелих од СЕЛ са артритисима и без артритиса и здравих испитаника
4. Упоредити вриједности концентрација IL-6 и IL-17 између обољелих од СЕЛ и обољелих од РА.

Да ли су циљеви истраживања јасно дефинисани и усклађени са предметом истраживања?	<u>ДА</u>	НЕ
--	-----------	----

#### 5.6. Хипотеза истраживања: главна и помоћне хипотезе

Повишене вриједности концентрација IL-6 и IL-17 указују на погоршање артритиса и активности болести код болесника са системским еритемским лупусом.

Да ли је хипотеза истраживања јасно дефинисана?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

#### 5.7. Очекивани резултати

Добијени резултати у овом истраживању ће показати да ли постоји (и у којој мјери) повезаност концентрација IL-6 и IL-17 и активности болести. IL-6 и IL-17 били би од значаја као биомаркери за утврђивање и процјену активности болести, као и за избор и примјену одговарајуће терапије. Ултразвучни преглед зглобова био би значајна метода за утврђивање артритиса и степена тежине промјена, као и постојања минималног излива у зглобу, када не постоје клиничке манифестације болести.

Да ли је образложен научни значај и/или потенцијална примјена очекиваних резултата?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

#### 5.8. План рада и временска динамика

Тип студија: Проспективна клиничка студија.

Период истраживања: 12 мјесеци.

Мјесто истраживања: Универзитетски клинички центар РС, Клиника за унутрашње болести, Одјељење реуматологије.

Да ли су предложени одговарајући план рада и временска динамика израде дисертације?	<u>ДА</u>	НЕ
---	-----------	----

#### 5.9. Материјал и методологија рада

Проспективна клиничка студија у трајању од 12 мјесеци ће бити спроведена у УКЦ РС на Одјељењу реуматологије током 2024 године. Студија би обухватила укупно 120 испитаника, подијелених у четири групе, прва група од 30 болесника од СЕЛ са артритисима, друга група од 30 болесника обољелих од СЕЛ без артритиса



дијагностикованим по ACR/EULAR критеријумима, трећа група од 30 болесника са РА и четврта група од 30 здравих испитаника. Величина узорка базирана је на оцјени повезаности варијабли и потреби детекције разлике аритметичких средина исхода од интереса између двије групе обољелих од СЕЛ и РА. Према литературним подацима, код СЕЛ испитаника, добијена је повезаност варијабли IL-6 и IL-17 (кофицијент корелације 0,39). Довољан број испитаника за процјену повезаности поменутих варијабли од интереса за статистичку снагу од 80% и ниво статистичке значајности од 0,05 износи 49. Просјечна вриједност IL-17 код обољелих од СЕЛ износила је  $173,2 \pm 52,11$ , док је код РА испитаника износила  $82,6 \pm 48,17$ . Прије спровођења истраживања биће обезбјеђена сагласног Етичког одбора УКЦ РС, директора УКЦ РС, те обезбјеђена писмена сагласност испитаника за учествовање у студији (претходно ће усмено бити објашњено истраживање и његова сврха). У истраживању ће се упоредити вриједности између концентрација IL-6 и IL-17 и артритиса доказаних ултразвучним прегледом код болесника са СЕЛ и болесника са СЕЛ без артритиса, затим ће се испитати повезаност концентрација IL-6 и IL-17 и активности болести код болесника са СЕЛ мјерене са SLEDAI скором. Такође ће се упоредити вриједности између концентрација IL-6 и IL-17 обољелих од СЕЛ са артритисима и без артритиса и здравих испитаника и упоредити вриједности концентрација IL-6 и IL-17 између обољелих од СЕЛ и обољелих од РА.

Критеријуми за укључивање у истраживање би били слиједећи:

А. Болесници обољели од СЕЛ:

- Болесници оба пола који имају  $\geq 18$  година
- Болесници којима је дијагностикован СЕЛ по ACR/EULAR критеријумима
- Болесници који претходно нису дуготрајно лијечени од других хроничних болести.

Б. Болесници обољели од РА:

- Болесници оба пола који имају  $\geq 18$  година
- Болесници којима је дијагностикован РА по ACR/EULAR критеријумима
- Болесници који претходно нису дуготрајно лијечени од других хроничних болести.

Ц. Здрави испитаници као контролна група

- Испитаници оба пола који имају  $\geq 18$  година
- Испитаници који ће бити одабрани по доби и полу, а на начин да одговарају испитиваним групама

Критеријуми за неукључивање би били слиједећи:

- Активне инфекције
- Малигне болести
- Друга реуматолошка обољења (псоријазни артритис, анкилозирајући спондилитис, урични артритис...)

Критеријуми за искључивање из истраживања би били слиједећи:

- Повлачење писменог пристанка (немотивисаност болесника)
- Појава друге болести
- Смртни исход испитаника

Увидом у медицинску документацију ће бити утврђени демографски подаци (пол, старост болесника у вријеме постављања дијагнозе болести), почетак симптома артритиса, почетак и трајање терапије лијековима који модификују ток болести [антималарици (хлороквин/хидроксилаороквин), сулфасалазин, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолат-мофетил, лефлуноמיד, биолошка терапија, ЈАК-инхибитори...] и лијечења кортикостероидима. Обољели од СЕЛ-а ће бити подијељени у подгрупе, у зависности од



захваћених органских система (кожа, зглобови, бубрези, централни нервни систем, плућа и серозне мембране).Процјена активности болести ће се вршити израчунавањем броја болних и отечених зглобова и мјерења VAS. Прегледом ће бити обухваћено 28 болних и отечених зглобова у које спадају метакарпофалангеални зглобови, проксимални интерфалангеални зглобови, ручни зглобови, лакатни зглобови, рамена и кољена.

Од свих испитаника биће прикупљено 11 ml крви и распоређено у три епрувете, прва епрувета ће садржавати EDTA као антикоагуланс за одређивање вриједности леукоцита, еритроцита, хемоглобина и тромбоцита. Одређивање SE ће бити добијено из узорака крви прикупљених у другој епрувети са натријум цитратом као антикоагулансом Westergrenovom методом. Трећа црвена епрувета ће бити за одређивање концентрације IL-6, IL-17, ANA, anti-dsDNA, C3, C4 и АCPA.Узорци крви за IL-6, IL-17, ANA, anti-dsDNA, C3, C4 и АCPA ће бити центрифугирани брзином од 3000 обртаја у минути током 10 минута. Након центрифугирања, одвојени серум ће се до поступка одређивања чувати у флаконима на температури од  $-20^{\circ}\text{C}$ . IL-6, IL-17, ANA, anti-dsDNA, C3, C4 и АCPA ће се одређивати методом имуно-хемилуминисценције на апарату Siemens ADVIA Centaur ХРТ.

Код свих болесника биће ултразвучно прегледани радиокарпални зглобови, метакарпофалангеални 2, 3, 4 и 5 зглобови, проксимални интерфалангеални 2, 3, 4 и 5 зглобови и метатарзофалангеални 1, 2, 3, 4 и 5 зглобови. Ултразвучни преглед шака и стопала ће бити обављен од стране специјалисте реуматолога обученог за мускулоскелетни ултразвук помоћу ултразвучног апарата Logiq P6, линеарном сондом од 5-13 MHz. Зглобови ће бити прегледани у два пресека трансверзалном и лонгитудиналном са дорзалне и палмарне стране.Синовитис на сивој скали наведених зглобова процјењује се семиквантитативно (0 = одсутан, 1 = благи, малена количина анехогеног/хипоехогеног садржаја испод зглобне капсуле; 2 = умјерени, зглобна капсула је елевирана паралелно у нивоу зглобног простора; 3 = тешки, јака дистензија зглобне капсуле). Ерозије се процјењују као присутне или одсутне (бодовање 1 или 0). Сви наведени зглобови додатно се процјењују помоћу Power Dopler (PD) технике који одређује степен поремећене интраартикуларне васкуларизације примјеном семиквантитативне скале од 0 до 3 (оцјена 0: одсуство PD сигнала; оцјена 1: присуство појединачног сигнала; оцјена 2: присуство 1 или више конфлуентних сигнала који заузимају мање од 50% интраартикуларне области; оцјена 3: сигнал који заузима више од 50% интраартикуларне области).

Такође ће се клиничким прегледом процијенити осјетљивост и оток зглобова (1) или њихово одсуство (0) за наведене зглобове. Болесници ће дати податке о времену трајања болести (у мјесецима) и трајању јутарње закочености (у минутама).

Узимање узорака крви за одређивање вриједности крвне слике, SE, CRP, IL-6, IL-17, ANA, anti ds-DNA, C3, C4 и АCPA извршиће се исти дан када и ултразвук мускулоскелетног система.Процјена SLEDAI мјери активност болести у посљедних 10 дана, на основу 24 питања која процјењују клиничке манифестације СЕЛ, укључујући физичке налазе и лабораторијске вриједности пондерисане по системима органа. Максимални постигнути резултат је 105.Испитивање функцијских способности болесника биће обављено методом Упитника процјене здравственог стања (енгл. Health Assesment Questionnaire –HAQ), који садржи 20 питања подјелиених у осам функцијских категорија. У упитнику питања су везана за свакодневне активности болесника: облачење, устајање, храњење, шетање, одржавање хигијене, дохватање, хватање, спољашње активности. У процјени добијених одговора користи се четворостепена Likertова скала са понуђеним оцјенама: 0 = без потешкоћа; 1 = нешто теже; 2 = врло тешко; 3 = не може уопште. Добијена збирна вриједност одговора дијели се са 8, при чему се добија нумеричка вриједност HAQ индекса (од 1-3) – број са двије децимале. Процјена DAS28 ће бити извршена глобалном



процјеном оцјењивача, гдје ће се процењивати активност болести сваког болесника на VAS (0 до 100 mm). Скала се креће од 0 (без болова) до 100 (јаки болови). Такође ће бити урађена глобална процјена болесника, где ће болесници процијенити напредовање своје болести на VAS (0 до 100 mm). Означиће процјену како је РА утицао на њих, оцјењујући како се осјећају од 0 (врло добро) до 100 (врло лоше), што је кориштено у једначини за мјерење DAS28.

Формула за рачунање је  $DAS28 = 0.56 \times \sqrt{\text{болни зглобови}} + 0.28 \times \sqrt{\text{отечени зглобови}} + 0.36 \times \ln(SE) + 0.0014(VAS)$ .

Ултразвук мускулоскелетног система, HAQ, DAS28 и SLEDAI ће бити поново процијењени након шест мјесеци.

Статистичка обрада података

Зависно од типа варијабли и нормалности расподјеле, дескрипција података биће приказана као n (%), аритметичка средина±стандардна девијација или медијана (опсег). Од метода за тестирање статистичких хипотеза користиће се: t-тест, Mann-Whitney тест, хи-квадрат тест или Fisherov тест тачне вјероватноће. Од метода за анализу повезаности користиће се коефицијент корелације (Pearsonov или Spearmanov ) и регресиона анализа. Статистичке хипотезе биће тестиране на нивоу статистичке значајности (alfa ниво) од 0.05. Резултати ће бити приказани табеларно и графички. Сви подаци биће обрађени у IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) софтверском пакету.

Да ли су предвиђени материјал и методологија рада одговарајући?	<u>ДА</u>	НЕ
<b>5.10. Мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад</b>		
Универзитетски клинички центар РС, Клиника за унутрашње болести, Одјељење реуматологије.		
Да ли су предвиђени одговарајуће мјесто, лабораторија и опрема за експериментални рад?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је планирана сарадња са другим институцијама у земљи и иностранству?	ДА	<u>НЕ</u>
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ

<b>6. ЗАКЉУЧАК</b>		
Да ли студент испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли је тема подобна?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли ментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ
Да ли коментор испуњава прописане услове?	<u>ДА</u>	НЕ



*Образложење (до 300 ријечи):*

На основу увида у приложену документацију закључује се да др Марина Вукчевић испуњава све Законом о Универзитету прописане услове, потребне за одобрење теме за израду докторске дисертације. Предложена тема је актуелна и занимљива, како са научног тако и са клиничког аспекта. Циљеви студије су јасно дефинисани, а наведена методологија истраживања представља адекватну и ефикасну технику којом је могуће добити поуздане податке.

Комисија је утврдила да предложени ментори доц.др Предраг Остојић интерниста-реуматолог, доцент на Медицинском факултету Универзитета у Београду и проф.др Властимир Влатковић интерниста-нефролог, професор на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци испуњавају све услове за менторства.

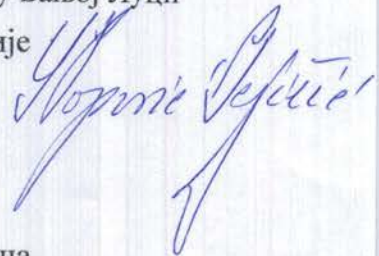
На основу свега изложеног Комисија за оцјену подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације упућује позитивну оцјену и са великим задовољством предлаже Наставно-научном вијећу Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци да се прихвати позитивна оцјена подобности кандидата и теме под називом „Повезаност интерлеукина 6 и 17 и артритиса код болесника са системским еритемским лупусом”, те покрене даљи поступак за израду докторске дисертације.


Мјесто и датум:

Бања Лука, 04.12.2023.

---

Проф.др Сњежана Поповић-Пејичић.  
Професор Медицинског факултета у Бањој Луци  
Предсједник комисије



  
Проф.др Мирјана Шефик-Букилица.  
Професор Медицинског факултета у Београду

---

Члан

Доц.др Ивица Јеремић.  
Доцент Медицинског факултета у Београду

---

Члан





---

**ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ:** Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије дужан је да у извјештај унесе образложење, односно разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу Извјештаја доставити:

1. Одлуку о прихватању пријаве теме докторске дисертације;
2. Одлуку о именовану Комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду докторске дисертације;
3. Доказе о подобности чланова комисије (радови и пратећи докази из члана 12. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 31. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године); и
4. Доказе о подобности ментора/коментора (радови и пратећи докази из члана 11. Правила студирања на III циклусу студија за студије започете закључно са академском годином 2021/2022, односно докази из члана 30. Правила студирања на трећем циклусу студија за студије започете од академске 2022/2023. године).