

**ИЗВЈЕШТАЈ*****за оцјену урађене докторске дисертације/докторског умјетничког рада¹*****1. ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ**

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

Датум именовања комисије: 04.09.2025. год

Број одлуке: 18/3.617/25

Чланови комисије:

- | | | |
|----|---|---------------------|
| 1. | др Љубинка Божић Мајсторовић | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Интерна медицина | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | предсједник |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 2. | Др Властимир Влатковић | Редовни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Интерна медицина | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 3. | др Бојана Царић | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Интерна медицина | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 4. | др Далиборка Тадић | Ванредни професор |
| | Презиме и име | Звање |
| | Неурологија | |
| | Научно поље и ужа научна/умјетничка област | |
| | Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци | члан |
| | Установа у којој је запослен/а | Функција у комисији |
| 5. | | |

¹У даљем тексту „дисертација/умјетнички рад”.

Др Предраг Остојић	Ванредни професор
Презиме и име	Звање
Интерна медицина	Научно поље и ужа научна/умјетничка област
Медицински факултет Универзитета у Београду	члан
Установа у којој је запослен/а	Функција у комисији

2. ПОДАЦИ О СТУДЕНТУ

Име, име једног родитеља, презиме: Јелена (Видосав) Мрђа

Датум рођења: 06.10.1982.год

Мјесто и држава рођења: Бања Лука, Босна и Херцеговина

2.1. Студије првог циклуса или основне студије или интегрисане студије

Година уписа:	2001.год	Година завршетка:	2010.год	Просјечна оцјена током студија:	8.89
---------------	----------	-------------------	----------	---------------------------------	------

Универзитет: Универзитет у Бањој Луци

Факултет/Академија: Медицински факултет Бања Лука

Студијски програм: Медицина

Стечено звање: Доктор медицине

2.2. Студије другог циклуса или мастер студије

Година уписа:		Година завршетка:		Просјечна оцјена током студија:	
---------------	--	-------------------	--	---------------------------------	--

Универзитет:

Факултет/Академија:

Студијски програм:

Назив завршног рада другог циклуса или мастер тезе, датум одбране:

Ужа научна/умјетничка област завршног рада другог циклуса или мастер тезе:

Стечено звање:

2.3. Студије трећег циклуса

Година уписа:	2016.год	Број ECTS бодова остварених до сада:	180	Просјечна оцјена током студија:	9.56
---------------	----------	--------------------------------------	-----	---------------------------------	------

Факултет/Академија: Медицински факултет у Новом Саду, Медицински факултет у Бањој Луци

Студијски програм: Медицина		
2.4. Приказ научних и стручних односно умјетничких радова студента²		
Навести појединачне радове, са навођењем DOI бројева, односно концерте/снимљена дјела. Додати потребан број редова. Користити исти стил за навођење свих референци у 2.4.		
Р.Б.	Основни подаци о научном раду	Цитатна база
1.	Stanimirović B, Pejić D, Mrđa J. Dvoenergetska rendgenska apsorpciometrija kod djece sa hroničnim reumatskim bolestima. Savremeni materijali 2016. Zbornik radova; 29: 673-678.	SCOPUS ☐ ДА ☒ НЕ
2.	Mrđa J , Pejić D, Stanimirović B, Mrđa V. Tocilizumab kao biološki lijek u terapiji oboljelih od reumatoidnog artritisa. Savremeni materijali 2016. Zbornik radova; 29: 679-685.	Изабери ... ☐ ДА ☒ НЕ
3.	Stanimirović B, Konjević S, Đurđević-Banjac B, Đukić D, Pejić D, Mrđa J. Macrophage activation syndrome in a child with systemic onset of juvenile idiopathic arthritis. Signa Vitae 2015; 10 (Suppl 1): 55-57.	SCOPUS ☐ ДА ☒ НЕ
4.	Pejić D, Savić S, Popović M, Cerić Baničević A, Stanimirović B, Mrđa J. Gestational trophoblastic disease with multisystemic complication. Signa Vitae. 2015;10(1):79-80.	SCOPUS ☐ ДА ☒ НЕ
5.	Međedović L, Mrđa J , Ostojić P. Impact of the body-mass-index on disease activity, functional ability and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. Annals of the Rheumatic Disease 2020; 79: 1409.2-1409.	Web of Science Core Collection ☒ ДА ☐ НЕ
6.	6. Mrđa J, Tadić-Latinović L, Božić Majstorović L, Mrđa V, Mirjanić-Azarić B, Ovčina I, Vranić S, Popović-Pejičić S. Association of TNF-α and IL-6 Concentrations with Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis. <i>Current Issues in Molecular Biology</i> . 2025; 47(6):419. https://doi.org/10.3390/cimb47060419	Web of Science Core Collection ☒ ДА ☐ НЕ
Припадност рада ужој научној/умјетничкој области којој припада предмет истраживања докторске дисертације		☐ ДА ☐ НЕ

3. УВОДНИ ДИО ОЦЕНЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ/УМЈЕТНИЧКОГ РАДА
Наслов дисертације: Удруженост активности болести и проинфламаторних цитокина са развојем депресије код пацијената са реуматоидним артритисом Научно поље: Медицинске и здравствене науке Ужа научна област: Интерна медицина Датум прихватања теме: Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, број одлуке 18/3.312/24, 13.5.2024.год; Сенат Универзитета у Бањој Луци, број одлуке: 02/04-3.1115-42/24, 30.5.2024.год

²У складу са чланом 34 [Правила студирања на трећем циклусу студија, септембра 2022. године.](#)

Датум прихватања извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације 12.4.2024.год (18/3.252/24).

Садржај дисертације: Докторска дисертација је написана на 89 страна. Садржи 8 поглавља: 1. Увод, 2. Циљеви истраживања, 3. Хипотезе, 4. Методологија, 5. Резултати, 6. Дискусија, 7. Закључци, 8. Литература; садржи 28 табела, 9 слика и 271 референцу.

1. Наслов дисертације/умјетничког рада.
2. Научно поље и ужа научна/умјетничка област.
3. Датум прихватања теме дисертације/умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.
4. Датум прихватања извјештаја комисије за оцјену подобности студента, теме и ментора за израду дисертације/умјетничког рада и бројеви одлука одговарајућих органа чланица и Универзитета.
5. Садржај дисертације/умјетничког рада уз навођење броја страна.
6. Истаћи основне податке о дисертацији /умјетничком раду: обавезно укључујући обим, број и називе поглавља, број табела, слика, шема, графикана и број литературних навода.

4. УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Реуматоидни артритис (РА) је хронична системска аутоимуна болест која се карактерише симетричним полиартритисом. Запаљенски процес се развија у зглобној овојници, затим се шири на хрскавично и коштано ткиво што води деструкцији зглоба и појави инвалидности. Код једног броја обољелих, углавном серопозитивних, јављају се и ванзглобне манифестације, што болести даје мултисистемски карактер. Етиологија болести је непозната, али се зна да генетски фактори, инфекције, хормонски статус и фактори средине имају улогу у настанку реуматоидног артритиса (1). Подаци из литературе показују да је депресија присутна код обољелих од реуматоидног артритиса са преваленцом од 14-48% (2), што је око 2-4 пута више него у општој популацији, али и у већем проценту у односу на присуство депресије у дијабетесу (3), Паркинсоновој болести (4) и малигним обољењима (5). Велика разлика у преваленци депресије код реуматоидног артритиса јавља се због разлике у квалитету студија, варијација у дефинисању депресије као и недовољно дефинисаном методом дијагностиковања депресије (6).

Последњих година расте интерес за испитивање психијатријских болести у аутоимуним обољењима у којима доминира хронична инфламација, а која може проузроковати психијатријске поремећаје путем инфламације централног нервног система и абнормалности неуротрансмitera. Досадашња објашњења о утицају бола и функционалне онеспособљености на настанак депресије код обољелих од реуматоидног артритиса се доводе у питање, док је све више доказа који говоре у прилог комплексне патофизиолошке основе (7). Студија Lu и сарадника указала је на бидирекциону повезаност депресије и реуматоидног артритиса, гдје је депресија претходила развоју реуматоидног артритиса и обрнуто. Тачан механизам није јасан, али је промјена у имуном систему вјероватно одговорна за настанак обе болести, као и чињеница да заједнички предиспонирајући фактори могу утицати на имунолошки поремећај (8).

Цитокински посредована комуникација имуног система и централног нервног система има велики значај у патогенези депресије (9,10,11). Мета анализом 24 рандомизоване контролне студије Dowlati и сарадници су 2010. године испитивали концентрацију туморског фактора некрозе алфа (TNF alfa), интерлеукина-1бета (IL-1 β), интерлеукина 6 (IL-6), интерлеукина 2 (IL-2), интерлеукина 4 (IL-4), интерлеукина 8 (IL-8), интерлеукина 10 (IL-10) и интерферон гама (IFN- γ) код обољелих од депресије. Утврђена је сигнификантно повишена концентрација TNF alfa и IL-6 код обољелих од депресије у односу на контролну групу (12).

Трећина обољелих од депресије немају одговор на конвенционалну терапију антидепресивним лијековима (13), а код трећине пацијената обољелих од депресије јављају се повишене серумске вриједности Ц-реактивног протеина (CRP > 3 mg/L) као маркера инфламације (14). Уочено је да активација имуног система, која се огледа у повишеној концентрацији инфламаторних маркера, представља предиктор лошијег одговора на антидепресивну терапију (15,16), и да код пацијената обољелих од депресије резистентних на конвенционалну антидепресивну терапију маркери

запаљења остају повишени током времена (17,18). Инфламација и посљедична активација ензима за метаболизам триптофана индоламин 2,3-диоксигеназа сматра се да одржава симптоме депресије код пацијената обољелих од депресије са повишеним маркерима инфламације (19). Инфламаторни цитокини, као што су интерферон гама (IFN- γ), фактор туморске некрозе алфа (TNF alfa) и интерлеукин 6 (IL-6) индукују индоламин 2,3-диоксигеназу (20,21). У истраживањима на мишевима блокирање TNF alfa лијеком етанерцепт (22) или блокирање IL-6 моноклонским антителијелом (23) забиљежено је смањење депресивног понашања након излагања инфламаторном стимулусу или стресу. Поред хуморалног, описан је и нерви начин комуникације преко модела „инфламаторног рефлекса“ којим је објашњено да се путем десетог можданог нерва (n.vagus) преносе информације о периферном имуном систему у централни нервни систем и потом десцендентним путем шаљу еферентне информације које модификују периферни имуни одговор (24,25).

Дијагностиковање депресије код обољелих од реуматоидног артритиса је компликовано будући да се многобројни симптоми ове двије болести преклапају (нпр. умор, губитак килограма, несаница и слаб апетит), тако да у многим случајевима депресија остаје непрепозната. Бол и малаксалост су два најчешћа симптома код обољелих од реуматоидног артритиса, док је малаксалост присутна код великог броја обољелих од депресије (26, 27).

Chou и Calebrese описали су улогу интерлеукина 6 (IL-6) у настанку бола и малаксалости код пацијената обољелих од реуматоидног артритиса и изучавали улогу истог који има код обољелих од депресије (28). У великом броју студија уочена је редукција симптома бола, малаксалости и депресије приликом употребе блокатора интерлеукина 6 (IL-6), али је тешко закључити да ли је утицај на један симптом редуковао и остале симптоме, или је интерлеукин 6 одговоран за настанак сваког симптома понаособ. Цитокини TNF α и IL1 β такође имају утицаја у патогенези малаксалости (29) и бола (30,31), те је јасно да као имунолошки медијатори посредно дјелују и на патофизиолошки механизам депресивног синдрома (7).

Значај откривања депресивног синдрома код обољелих од реуматоидног артритиса није у самом лијечењу коморбидитета, него се огледа у спречавању негативног утицаја на функционалну способност и лошијег одговора на терапију које депресија изазива (32). Депресија у многоме отежава постизање ремисије код обољелих од реуматоидног артритиса (33). Такође, депресија код обољелих од реуматоидног артритиса повећава морталитет, без обзира да ли је у питању самоубиствоили не (34,35).

У досадашњим препорукама за дијагностиковање и праћење реуматоидног артритиса нема јасно дефинисаних психијатријских упитника којим би се дијагностиковао депресивни синдром. Непредвидив ток реуматоидног артритиса, присуство хроничног бола и депресивног синдрома утичу на многе аспекте живота обољелог, као што су социјални односи, породични живот и радна способност (36) и нарушавају квалитет живота обољелог (37).

Литература:

1. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, Odell JR. Textbook of Rheumatology, tenth edition. Philadelphia: Elsevier; 2017.
2. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2013; 52: 2136-48.
3. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2012; 142:S8–21.
4. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23:183–9.
5. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12:160–74.
6. Kawada T. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:578.
7. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry* 2019; 6(2):164-73.

8. Lu MC, Guo HR, Lin MC, Livneh H, Lai NS, Tsai TY. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Sci Rep* 2016;6:20647
9. Isik A, Koca SS, Ozturk A, Mermi O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(6):872–878.
10. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56.
11. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
12. Dowlati Y, Hermann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 2010; 67 (5):446-57.
13. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 17–25.
14. Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 176–184.
15. Carvalho LA, Torre JP, Papadopoulos AS, Poon L, Juruena MF, Markopoulou K et al. Lack of clinical therapeutic benefit of antidepressants is associated overall activation of the inflammatory system. *J Affect Disord* 2013; 148: 136–140.
16. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 722–726.
17. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoelaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine* 1997; 9: 853–858.
18. O'Brien SM, Scully P, Fitzgerald P, Scott LV, Dinan TG. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 326–331.
19. Christmas DM, Potokar J, Davies SJ. A biological pathway linking inflammation and depression: activation of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 431–439.
20. O'Connor JC, Andre C, Wang Y, Lawson MA, Szegedi SS, Lestage J, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. *J Neuroscience* 2009; 29: 4200–4209.
21. Litzenburger UM, Opitz CA, Sahm F, Rauschenbach KJ, Trump S, Winter M, et al. Constitutive IDO expression in human cancer is sustained by an autocrine signaling loop involving IL-6, STAT3 and the AHR. *Oncotarget* 2014; 5: 1038–1051.
22. Marrie RA, Hitchon A, Walld R, Patten S, Bolton JM, Sareen J, et al. Increased burden of psychiatric disorders in rheumatoid arthritis. *Arthritis care and research*, 2018; 70 (7): 970-978.
23. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, et al. Influence of biological therapeutics, cytokines and disease activity on depression in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res* 2018; 5954897.
24. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002;420:853-59.
25. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2009;9:418-28.
26. Daniels J, Brigden A, Kacarova A. Anxiety and depression in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): examining the incidence of health anxiety in CFS/ME. *Psychol Psychother* 2017; 90: 502-09.
27. Penner I-K, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol* 2017; 13:662.
28. Choy EHS, Calabrese LH. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2017; 57:1885-95.

29. Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 287-91.
30. Leung L, Cahill CM. TNF α and neuropathic pain- a review. *J Neuroinflamm* 2010; 7:27.
31. Ren K, Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Res Rev* 2009;60:57-64.
32. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12: 532-42.
33. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis* 2017;76: 1906-10.
34. Timonen M, Viilo K, Hakko H, Sarkioja T, Ylikulju M, Meyer-Rochow VB, et al. Suicides in persons suffering from rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003; 42:287-91.
35. Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1013-19.
36. Behrens F, Englbrecht M, Biewer WA, Burmester GR, Feuchtenberger M, Flacke JP, et al. Tocilizumab s.c.- Improvement of the depressiveness, fatigue and pain in RA therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2018; 77(2):952.
37. Matcham F, Davies R, Hotopf M, Hyrich KL, Norton S, Steer S, et al. The relationship between depression and biologic treatment response in rheumatoid arthritis: an analysis of the British Society for Rheumatology biologics register. *Rheumatology*, 2018; 57: 835-843.

Циљ истраживања са нагласком на резултате који се очекују:

1. Утврдити корелацију TNF-alfa и IL-6 и активности болести са степеном депресије код обољелих од реуматоидног артритиса.
2. Утврдити ниво цитокина TNF-alfa и IL-6 код обољелих од депресије
3. Испитати сензитивност Бекове и Хамилтонове скале у детектовању депресије

Добијени резултати могли би допринијети бољем разумијевању тока инфламаторних дешавања код обољелих од реуматоидног артритиса, првенствено утицају инфламаторних цитокина на појаву психијатријских обољења. Правилним избором психијатријских упитника и правовременим откривањем депресије могли бисмо утицати на даљи модалитет лијечења, а мултидисциплинарним приступом осигурати обољелим побољшање квалитета живота.

1. Укратко описати разлоге због којих су истраживања предузета и представити проблем, предмет, циљеве и хипотезе³.
2. На основу прегледа литературе, сажето приказати резултате претходних истраживања у вези проблема који је истраживан (водити рачуна о томе да обухвата најновија и најзначајнија сазнања из те области код нас и у свијету).
3. Навести допринос тезе у рјешавању изучаваног предмета истраживања.
4. Навести очекивани научни и практични односно умјетнички допринос дисертације.

³ Хипотезе приказати само за научни докторат.

5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДОЛОГИЈА РАДА

Истраживање је урађено као студија пресека која је обухватила 228 испитаника оба пола лијечених у Клиници за унутрашње болести и Клиници за психијатрију Универзитетског Клиничког центра Републике Српске, Бања Лука, у периоду од маја 2019. године до новембра 2019. године. Биохемијске анализе су рађене у Заводу за лабораторијску дијагностику Универзитетског Клиничког центра Републике Српске, а серумска анализа цитокина рађена је у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци.

Селекција испитаника

Испитаници су подијељени у двије групе:

а) Експериментална група

Експерименталну групу чинило је 183 испитаника оба пола, старијих од 18. година који болују од реуматоидног артритиса, а којима је дијагноза постављена на основу 2010 АЦР/ЕУЛАР критеријума (*American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism*, енгл) и АЦР 1991 ревидираних критеријума. Од укупног броја испитаника експерименталне групе у студији је наставило учешће 116 пацијената обољелих од реуматоидног артритиса којима је дијагностикован депресивни синдром.

Критеријуми за укључивање обољелих од реуматоидног артритиса:

- информисани пристанак
- дијагноза реуматоидног артритиса потврђена подацима из медицинске документације према критеријумима из 2010 АЦР/ЕУЛАР и АЦР 1991 ревидираних критеријума за функционални глобални статус у реуматоидном артритису
- умјерена активност болести обољелих, који су под стабилном дозом лијекова који модификују ток болести (метротрексат, лефлуномид, сулфасалазин или антималярик) уназад шест мјесеци. Умјерена активност болести изражена је ДАС 28 индексом (Disease activity score 28, енгл) за вриједност од 3.2-5.1
- обољели користе стабилну дозу нестероидних инфламаторних лијекова уназад шест мјесеци

Критеријуми за не укључивање обољелих од реуматоидног артритиса у студију:

- пацијенти са дијагнозом друге аутоимуне болести (системски еритемски лупус, васкулитисни синдроми, мултипла склероза)
- пацијенти са депресијом дијагностикованом прије постављања дијагнозе реуматоидног артритиса
- пацијенти са психијатријским обољењем (схизофренија, алкохолизам, наркоманија)
- пацијенти са акутним инфективним обољењем
- пацијенткиње у гравидитету
- пацијенти са политраумом
- пацијенти који се лијече биолошким лијековима (анти ТНФ терапијом, блокаторима ИЛ-6 рецептора)

б) Контролна група

Контролну групу чинило је 45 испитаника оба пола, старијих од 18. година који болују од депресије, подударни по узрасту и полу са експерименталном групом, а који се лијече на Клиници за психијатрију Универзитетског Клиничког центра Републике Српске.

Критеријуми за укључивање обољелих од депресије у студију:

- информисани пристанак

- дијагноза депресије потврђена подацима из медицинске документације, благи и умјерени облик болести (по Бековој скали депресије за вриједности резултата од 14-19 за благу и 20-28 за умјерену форму болести)
- обољели су под стабилном дозом антидепресивних лијекова уназад шест мјесеци

Критеријуми за не укључење обољелих од депресије у студију:

- пацијенти са дијагнозом аутоимуне болести (реуматоидни артритис, системски еритемски лупус, васкулитисни синдроми, мултипла склероза)
- пацијенти са другим психијатријским обољењима (схизофренија, алкохолизам, наркоманија)
- пацијенти са акутним инфективним обољењем
- пацијенткиње у гравидитету
- пацијенти са политраумом

Прије укључивања у студију са сваким испитаником обавио се детаљан разговор, а испитаници су након тога потврдили своје добровољно учешће потписом и датирањем формулара Информисаног пристанка који је одобрен од Етичког одбора УКЦ РС и Етичког одбора Медицинског факултета у Бањој Луци. Број пацијената у испитиваној групи одређен је као статистички значајан помоћу програма Г power, а на основу броја регистрованих пацијената обољелих од реуматоидног артритиса у годишњем извјештају за 2017.годину Завода за статистику Републике Српске и на основу Извјештаја о броју лијечених пацијената у Универзитетском Клиничком центру Републике Српске који износи 9563 обољелих.

Код експерименталне групе (групе обољелих од реуматоидног артритиса) су спроведена следећа испитивања:

- одређивање степена активности болести на основу ДАС28 скорa (Disease Activity Score 28, енгл), ЦДАИ (Clinical Disease Activity Index, енгл), СДАИ (Simplified Disease Activity Index, енгл) а то подразумјева: глобална процјена стања од стране пацијента на визуелној аналогној скали од 1 до 10 (ВАС), глобална процјена стања пацијента од стране љекара на визуелној аналогној скали од 1 до 10 (ВАС), одређивање броја зглобова са активним артритисом на основу реуматолошког прегледа
- пацијенти су самостално испунили упитнике о процјени здравственог стања ХАQ (Health Assessment Questionnaire, енгл), упитник о квалитету живота РаQoЛ (Rheumatoid arthritis Quality of Life, енгл) и СФ 36 (36-item Short Form Survey, енгл).

ДАС 28 је индекс за процјену активности болести код обољелих од реуматоидног артритиса, а који је препоручен од стране Европске лиге против реуматизма (ЕУЛАР). ДАС 28 се израчунава на основу броја болних (БЗ) и отечених зглобова (ОЗ) од 28 препоручених зглобова, процјене болести од стране пацијента на визуелно аналогној скали (ВАС) и употребом вриједности седиментације еритроцита (ЕСР). Препоручени зглобови за преглед су рамени, лакатни, ручни, метакарпофалангеални, проксимални интерфалангеални зглобови шака и кољени зглобови. Формула за израчунавање индекса је $ДАС28 = 0.56 \times БЗ + 0.28 \times ОЗ + 0.7 \times \ln(ЕСР) + 0.014 \times ВАС$, али се у пракси користи ДАС28 калкулатор за израчунавање индекса. Резултат индекса је у рангу од 0.49-9.07, а резултат се тумачи као ремисија болести (за вриједност мање од 2.6), ниска активност болести (2.6-3.2), умјерена (3.2-5.1) и висока активност болести (преко 5.1) (Превоо ет ал. 1995).

ЦДАИ је клинички индекс активности болести и представља једноставни збир броја болних и отечених зглобова од укупно 28 зглобова уз употребу скале за процјену болести од стране пацијента и љекара на ВАС скали (0-10 цм). Вриједност индекса представља нумеричку вриједност од 0-76. Резултат се тумачи као ремисија болести (за вриједност ЦДАИ мање од 2.8), ниска активност болести

(2.8-10), умјерена активност болести (10-22) и висока активност болести (преко 22) (Алетах Д ет ал. 2005).

СДАИ представља поједностављени индекс активности болести, брз је и једноставан метод за процјену активности болести код обољелих од реуматоидног артритиса. Израчунава се на основу збира броја болних и отечених зглобова од укупно 28 зглобова, попуњавања скале за процјену болести од стране пацијента и љекара на ВАС скали (0-10 цм) и вриједности Ц-реактивног протеина (ЦРП). Вриједност индекса представља нумеричку вриједност од 0-86. Резултат се тумачи као ремисија болести (за вриједност СДАИ мање од 3.3), ниска активност болести (3.3-11), умјерена активност болести (11-26) и висока активност болести (26-86) (Смолен ет ал. 2003).

Испитивање функцијских способности болесника обављаће се методом упитника ХАQ који садржи 20 питања подијељених у 8 функцијских категорија које се односе на хватање, дохватање предмета, облачење и личну његу, устајање, храњење, уобичајене дневне активности, ходање и личну хигијену. Испитаник попуњава упитник самостално, одговори на питања о могућности обављања појединих функција оцјењују се са: 0 - без потешкоћа, 1 - са малим потешкоћама, 2 - са великим потешкоћама, 3 - немогућност обављања функције. Укупна добијена вриједност дијели се са 20 и добија се индекс ХАQ који представља број са два децимална мјеста. Индекс ХАQ има три градијације: 0-1 благо смањење функције у свакодневном животу, 1-2 умјерено до теже оштећење у свим сегментима, 2-3 тешко оштећење и потпуна неспособност уз неопходност коришћења туђе помоћи. Вријеме потребно за испуњавање упитника износи 10 минута (Фелсон, Андерсон, Боерс ет ал. 1993).

Бекову и Хамилтонову скалу депресије испитаници су попуњавали уз помоћ психијатра, запослене у Клиници за психијатрију УКЦ РС која је била укључена у испитивање и тумачење добијених резултата. У досадашњим препорукама нема јасно дефинисаних скала за испитивање депресије код органских болести хроничног тока, па тако ни код обољелих од реуматоидног артритиса. Употребом Бекове и Хамилтонове скале је испитано да ли је неки од примијењених упитника поузданији у процјени депресије код обољелих од реуматоидног артритиса. Депресија код обољелих од реуматоидног артритиса често остаје непрепозната, те бисмо употребом два теста повећали могућност дијагностиковања исте.

Бекова скала депресије – друго издање (Beck Depression Inventory BDI-II, енгл) је самоописна мјера депресивних симптома. Садржи 21 ставку које се процјењују на четворостепеној скали (0-3), тако да веће вриједности означавају већи интензитет симптома. Процјена се врши у односу на последње двије недјеље. Максимални број бодова је 63. Резултати између 0 и 13 означавају минималну депресивност, резултати од 14 до 19 благу, од 20 до 28 умјерену, а они од 29 и више тешку депресивност. Психијатар попуњава упитник током интервјуа испитаника, а вријеме потребно за испуњавање упитника износи 10 минута (Бецк ет ал., 1996).

Хамилтонова скала за депресију (Hamilton Depression Rating Scale, енгл) једна је од најраније развијених и највише употребљаваних скала којом се процјењује израженост депресивних симптома или тежина депресивне епизоде, те је постала стандард при клиничким испитивањима депресије. Проводи је психијатар на начин да интервјуира испитаника. Ова скала се састоји од 17 ставки које се оцјењују од 0 до 4 (0- не постоји, 4- значајно изражен). Збир бодова мањи од 7 бодова означава да је испитаник без депресивности, 8-13 представља благу депресију, збир бодова између 14 и 18 умјерено тешку, број бодова већи од 19 и 22 представља тешку депресивну епизоду, док више од 23 веома тешку депресију. Вријеме потребно за испуњавање упитника износи 20 минута (Хамилтон, 1960; Цусин, Јанг, Јеунг и Фава, 2009).

Упитник за процјену квалитета живота РАQoЛ садржи 30 питања која се односе на физичку и психичку компоненту квалитета живота обољелих од реуматоидног артритиса. Свако питање се бодује са једним поеном, те је укупни збир једнак 30. Мањи резултат представља бољи квалитет

живота. Испитаник попуњава упитник самостално, а вријеме потребно за испуњавање упитника износи 10 минута (Wхаллеу, МцКенна, Јонг, ван дер Хеијде. 1997).

СФ 36 упитник (36- Item short form survey, енгл) је кратки упитник здравственог статуса и састоји се од 36 питања која се односе на психичко и физичко здравље, као и социјално функционисање, те је један од најчешће коришћених упитника за процјену квалитета живота. Питања се распоређују у осам области испитивања. Предност упитника јесте широка могућност употребе будући да се не односи на одређену доб, болест или специфичну популацију. Резултат теста се изражава као вриједност у распону 0-100, ниски резултати говоре у прилог смањење функционалности и процјене здравља лошијим, док високи резултати говоре у прилог доброг здравља, без болова и функционалних ограничења. Испитаник попуњава упитник самостално, вријеме потребно за испуњавање упитника износи 20-30 минута (Хаус анд Схапиро. 1992; Стewart, Схербоурне, Хаус. 1992).

Пацијентима су узети биомаркери инфламације: седиментација (СЕ), Ц-реактивни протеин (ЦРП) и комплетна крвна слика (ККС) истог дана када је извршена процјена активности болести. Пацијентима код којих су резултати психијатријских упитника указивали на постојање депресије били су одређени серумски ТНФ-алфа и ИЛ-6.

Узимање узорак крви извршено је једнократно током трајања студије, и то прије узимања редовне терапије испитаника, а након попуњавања упитника. Крв је прикупљана у епрувете за добијање серума, након чега је одмах подвргнута центрифугирању при 3000xг у трајању од 10 минута, а затим ускладиштена на температури од -80°C до момента анализе. За одређивање концентрација ТНФ-α и ИЛ-6 у серуму коришћени су високосензитивни реагенси намењени искључиво за истраживачке сврхе.

У оквиру ове студије примењени су ЕЛИСА комплети (Human IL-6 ELISA kit High Sensitivity, ab46042, Abcam; Human TNF ELISA kit, ab46087, Abcam), у складу са препорукама произвођача. За потребе анализе била је неопходна запремина узорка од 4 мл пуне крви. Осјетљивост ЕЛИСА комплета за ТНФ-α износи <8 пг/мл, док осетљивост комплета за ИЛ-6 износи <0,81 пг/мл.

Одређивање концентрација ТНФ-α и ИЛ-6 спроведено је у Центру за биомедицинска истраживања Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, коришћењем ЕЛИСА уређаја. Током извођења оба ЕЛИСА теста примењене су интерне мјере контроле квалитета, укључујући употребу позитивних и негативних контролних узорака. Вриједности су интерпретиране на основу референтних табела и опсега које је обезбиједио произвођач.

Референтне вредности цитокина дефинисане су као: <7,2 пг/мл за ТНФ-α и <4,72 пг/мл за ИЛ-6. Добијени резултати су статистички обрађени и упоређени између посматраних група, а добијени параметри коришћени су за извођење релевантних анализа и процену значајности налаза.

Код групе обољелих од депресије спроведена су следећа испитивања:

- пацијенти су самостално испунили упитник о квалитету живота СФ 36. Бекову и Хамилтонову скалу депресије пацијенти су попунити уз помоћ психијатра, који је тумачио добијене резултате.

Пацијентима су узети серумски ТНФ-алфа и ИЛ-6 истог дана, узорковано је 4 мл венске крви, једанпут током испитивања. За одређивање ТНФ-α и ИЛ-6 у серуму користили су се реагенси високе сензитивности, идентични ЕЛИСА китови кориштени за експерименталну групу.

Спроведена је свеобухватна статистичка анализа са циљем испитивања клиничких, демографских и лабораторијских разлика између експерименталне и контролне групе. На основу тестова нормалности (Колмогоров-Смирнов и Shapiro-Wilk), већина варијабли у експерименталној групи показала је значајна одступања од нормалне дистрибуције ($p < 0,05$), што је захтијевало примјену непараметарских метода за поређење и анализу корелација. Изузетак је представљала варијабла СФ-36, која је пратила нормалну дистрибуцију.

У истраживању су коришћене дескриптивне статистичке методе, непараметарски тестови (Mann–Whitney U test, Spearmanov коефицијент ранга корелације. С обзиром на ненормалну дистрибуцију података, за сумирање варијабли коришћене су медијане. Mann-Whitney U тест примијењен је за поређење дистрибуција између група, укључујући вриједности бола, ТНФ- α и резултате СФ-36 упитника. Спирманова корелација кориштена је за испитивање повезаности између цитокина (ИЛ-6, ТНФ- α), скала за процјену депресије (Хамилтонова скала депресије, Бекова скала депресије) и индекса активности болести (ДАС28, ЦДАИ, СДАИ). Хи-квадрат тест је кориштен за процјену разлика у сензитивности скала за процјену депресије између Хамилтонове и Бекове скале. Статистичка анализа података је учињена помоћу лиценцираног СПСС програма верзија 20, MSOffice Word 2010 и MS Office Excel 2010. Сви резултати су представљени табеларним приказом и графички.

Примијењене методе истраживања су адекватне, тачне и савремене.

Статистичка обрада је адекватна.

1. Описати и дати основне карактеристике материјала који је обрађиван, критеријуме који су узети у обзир за избор материјала.
2. Дати кратак увид у примијењени метод истраживања, при чему је важно оцијенити сљедеће:
 - 2.1. Да ли су примијењене методе истраживања адекватне, довољно тачне и савремене, имајући у виду достигнућа на том пољу у свјетском оквиру;
 - 2.2. Образложити евентуалне измјене првобитног плана истраживања;
 - 2.3. Да ли је обим истраживања довољан за доношење поузданих закључака или је потребно проширити постојеће или увести нове методе;
 - 2.4. Да ли је статистичка обрада података адекватна, ако је коришћена при обради резултата.

6. РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ/УМЈЕТНИЧКИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање је обухватило 116 пацијената у експерименталној групи (обољели од реуматоидног артритиса уз депресивни синдром) и 45 у контролној групи (примарни депресивни синдром) при чему није нађена статистички значајна разлика у погледу пола и старости. Женски пол је у експерименталној групи био заступљен са 82,8 %, а у контролној групи са 80 %. Наведена заступљеност женског пола је у сагласности са досадашњим истраживањима, будући да се реуматоидни артритис и депресија јављају чешће код женског пола. Нађена је статистички значајна разлика у вриједности нивоа ТНФ- α ($p < 0,05$) између експерименталне и контролне групе, са вишом концентрацијом ТНФ- α код обољелих од РА са депресијом. Иако су вриједности ИЛ-6 биле повишене у експерименталној групи, није нађена статистички значајна разлика у нивоу ИЛ-6 између експерименталне и контролне групе.

Истраживање је обухватило мањи број пацијената контролне групе, претходно терапијски третираних, што би могло да утиче на измјерене ниже вриједности цитокина у контролној групи. Досадашње студије управо указују на смањење нивоа проинфламаторних цитокина код обољелих од депресије након увођења терапије антидепресивима.

Проведено истраживање показало је позитивну корелацију између нивоа ТНФ- α ($p < 0,05$) и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и присуства депресије код пацијената са РА, тако да су више вриједности измјерених цитокина биле праћене вишим степеном депресивног синдрома. Активност болести представљена индексима активности болести ДАС28, ЦДАИ и СДАИ позитивно је корелирала са нивоом цитокина ИЛ-6 ($p < 0,05$), док то није био случај са ТНФ- α који није показао корелацију са параметрима активности болести ($p > 0,05$). На основу испитивања поменутих корелација можемо да закључимо да су пацијенти са израженијом клиничком сликом и повишеним проинфламаторним цитокинима у експерименталној групи имали виши степен депресије и функционалне онеспособљености, што је негативно утицало на квалитет живота. У контролној групи пацијената са примарном депресијом, није установљена корелација између нивоа проинфламаторних цитокина и депресије. Ограничења ове студије односе се на селекцију пацијената са благом и умјереном формом болести, као и на ограничен број испитаника. Укључивање пацијената са тешким депресивним синдромом и

терапијски наивних пацијената могло би омогућити прецизније одређивање нивоа проинфламаторних цитокина.

Занимљиво је да су пацијенти са примарном депресијом показивали виши просјечан ниво бола и јачу корелацију бола са депресијом, иако је бол био статистички значајно повезан са депресијом у обе испитиване групе ($p < 0,05$). Једно од могућих објашњења јесте утицај цитокина или алтернативни механизми промјена у централном нервном систему, с обзиром на то да се код пацијената са депресијом без РА периферни имунски утицаји могу значајније елиминисати у поређењу са патофизиолошким механизмима код РА.

Важеће препоруке за дијагностику и праћење РА не укључују јасно дефинисане психијатријске упитнике за откривање депресивног синдрома. У нашем истраживању коришћене су две скале за процену степена депресије – Бекова скала депресије и Хамилтонова скала депресије – при чему су уочене одређене разлике у резултатима корелација. С обзиром на то да је Хамилтонова скала идентификовала већи број пацијената са израженијим обликом депресије, закључујемо да је ХАМ-Д осетљивија и да би њена примена могла допринети адекватнијој и поузданијој процени степена депресије. Рана дијагностика и адекватно лечење депресије могли би значајно допринети општем побољшању здравља пацијената.

Добијени резултати су јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и при томе је испољено довољно критичности.

Истражен је утицај активности болести и проинфламаторних цитокина на развој депресије код пацијената са реуматоидним артритисом. Хамилтонова скала се показала као осетљивији инструмент за детекцију депресије, будући да до сада нису јасно дефинисани психијатријски упитници за откривање депресивног синдрома код обољелих од реуматоидног артритиса.

1. Укратко навести резултате до којих је студент дошао.
2. Оцијенити да ли су добијени резултати јасно приказани, правилно, логично и јасно тумачени, упоређујући их са резултатима других аутора и да ли је студент при томе испољавао довољно критичности.
3. Посебно је важно истаћи до којих нових сазнања се дошло у истраживању, који је њихов теоријски и практични допринос, те да ли указују на нове правце истраживања.

7. ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

На основу резултата истраживања, изводимо следеће закључке:

ТНФ- α и ИЛ-6 су у позитивној корелацији са присуством депресије код обољелих од РА. ИЛ-6 има снажну и позитивну корелацију са индексима активности реуматоидног артритиса ДАС28, ЦДАИ и СДАИ. Већа активност болести је била у корелацији са степеном депресије у експерименталној групи. Постоји директна корелација између бола и депресије. Хамилтонова скала за депресију показала се као осетљивији инструмент за детекцију депресије. Трајање болести нема утицаја на јачину депресивних симптома код реуматоидног артритиса.

Реуматоидни артритис је класична имунолошки посредована инфламаторна болести и служи као примјер за одређивање неуробиолошких интеракција и посљедица упале, те може помоћи у бољем разумијевању инфламаторних механизма који доводе до фенотипова као што је депресија.

Правовременом детекцијом депресије, уз помоћ Хамилтонове скале као осетљивијег инструмента, може се утицати на даљи терапијски приступ, а мултидисциплинарним приступом омогућити побољшање квалитета живота пацијената са реуматоидним артритисом.

Комисија са задовољством предлаже да се дисертација прихвати и да се студенту др мед. Јелени Мрђа одобри одбрана докторске дисертације под називом Удруженост активности болести и проинфламаторних цитокина са развојем депресије код пацијената са реуматоидним артритисом.

1. Навести најзначајније чињенице које указују на научни/уметнички допринос дисертације.
2. На основу укупне оцјене дисертације, комисија предлаже:
 - да се дисертација /умјетнички рад/ прихвати, а студенту одобри одбрана,
 - да се дисертација /умјетнички рад/ враћа студенту на дораду (да се допуни или измијени) или
 - да се дисертација /умјетнички рад/ одбија.

Мјесто и датум: Бања Лука, 17.09.2025. год

Проф. др Љубинка Божић Мајсторовић, с.р.
ванредни професор
Предсједник комисије

Проф. др Властимир Влатковић, с.р. редовни
професор
Члан

Проф. др Бојана Царић, с.р. ванредни професор
Члан

Проф. др Далиборка Тадић, с.р. ванредни
професор
Члан

Проф. др Предраг Остојић, с.р. ванредни
професор
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, то јест разлоге због којих не жели да потпише извјештај.

У прилогу извјештаја доставити:

1. Одлуку Умјетничко-научно-наставног/научно-наставног вијећа чланице Универзитета о именовању комисије за оцјену урађене докторске дисертације/докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
2. Одлуку Умјетничко-научно-наставног/научно-наставног вијећа чланице Универзитета о прихватању извјештаја комисије за оцјену урађене докторске дисертације/докторског умјетничког рада и јавну одбрану;
3. Извјештај комисије за оцјену урађене докторске дисертације/докторског умјетничког рада и јавну одбрану – Образац 3;
4. Докторска дисертација у ПДФ формату;
5. Увјерење продекана за научноистраживачки рад и развој о провјери оригиналности докторске дисертације путем званичног софтвера за откривање плагијаризма;
6. Изјава о ауторству;
7. Изјавакојом се овлашћује Универзитет у Бањој Луци да докторску дисертацију/докторски умјетнички рад учини јавно доступним;
8. Изјаваоидентичностиштампане иелектронскеверзиједокторскедисертације/докторског умјетничког рада.