

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-10966/3-4, од 28.10.2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Катарине Весић, под називом:

"Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом"

На основу одлуке Научно-наставног већа, формирана је Комисија у саставу:

- 1. проф. др Светлана Милетић Дракулић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
- 2. проф. др Јелена Друловић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, члан
- 3. доц. др Марија Миловановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Весић (Милош) Катарина је рођена у Крагујевцу 12.06.1980.године, где је завршила Основну школу и Прву Крагујевачку гимназију. Медицински факултет у Крагујевцу је уписала 1999.године, где је и дипломирала 2007.године (просечна оцена 8.51). Обавила је обавезни лекарски стаж и положила стручни испит у јануару 2009. године. Од новембра 2010.године је радила као лекар на стручном усавршавању на Клиници за неурологију. Од 01.03.2012.године је у радном односу на Факултету медицинских наука у Крагујевцу, најпре као сарадник у настави, а затим као истраживач сарадник за ужу научну област Неурологија. Од априла 2014.године је на специјалистичким академским студијама из Неурологије. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука је уписала школске 2011/2012. године, смер Неуронауке-ужа научна област Неурологија. Усмени докторски испит је положила 19.10.2013.године са оценом десет. Учесник је бројних стручних састанака. Члан је Лекарске коморе, Српског лекарског друштва и Друштва младих неуролога Србије. Говори енглески језик, познаје рад на рачунару.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: "Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом"

Предмет: испитати повезаност нивоа мокраћне киселине у серуму и степена замора код пацијената са мултиплом склерозом.

Хипотеза: постоји нижи ниво мокраћне киселине у серуму код пацијената са мултиплом склерозом, као и корелација између степена замора и нивоа мокраћне киселине код пацијената оболелих од мултипле склерозе, у смислу да пацијенти са нижим вредностима мокраћне киселине у серуму имају већи степен замора.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је објављен један рад у целини у рецензираном часопису у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. **Katarina Vesić**, Slavica Đukić Dejanović, Milica Borovčanin, Janko Samardžić i Gordana Tončev. Cannabis as a possible treatment of spasticity in multiple sclerosis. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. DOI: 10.1515/SJECR-2015-0047. **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Мултипла склероза (МС) је хронична инфламаторна болест централног нервног система коју карактеришу демиелинизација, активна инфламација, глиоза, оштећење олигодендроцита и аксона. У условима инфламације долази до промена на молекуларном нивоу и серије биохемијских промена. Студије су показале да долази до стварања реактивних оксигених и нитрогених врста од којих су најзначајнији: супероксид анјон, азотни оксид (NO) и пероксинитрит који доводе до настанка оксидативног/нитрогеног стреса. Азотни оксид реагује са супероксидом и ствара пероксинитрит који је реактивни оксиданс и оштећује бројне биолошке молекуле и сматра се маркером оксидативног оштећења. Заједно са другим слободним радикалима верује се да има улогу у инфламацији, демиелинизацији и оштећењу аксона који се догађају у мултиплој склерози. Мокраћна киселина је ендогени антиоксиданс и крајњи продукт метаболизма пурина. Чини прву линију одбране од оштећења насталих деловањем оксиданаса, што су и ин витро и ин vivo студије показале. Средином 90-тих година указано је да мокраћна киселина може чистити пероксинитрит и поништавати његове токсичне ефекте. Орални прекурсор мокраћне киселине, инозин се користи годинама као суплемент за побољшање издржљивости, снаге мишића и смањење замора код спортиста. Замор је један од најчешћих симптома у мултиплој склерози. Још увек није нађено објашњење за замор при чему је он и значајан узрок неспособности пацијената. Депресивност је најчесталији психијатријски коморбидитет код пацијената са мултиплом склерозом, који би могао имати утицаја на степен замора.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Како се до сада ниједно истраживање није бавило сличном проблематиком, ова студија представља покушај да се испита утицај до сада неиспитаног узрока на један од најчешћих симптома мултипле склерозе, замор. Значај студије је у томе што би могао да укаже на могућу повезаност нижег нивоа мокраћне киселине у серуму и већег степена замора код ових пацијената, а резултати би уједно могли имати и будући терапијски значај, с обзиром да су досадашња истраживања показала да инозин повећава ниво мокраћне киселине у серуму, смањује број релапса што би свеукупно утицало на бољи квалитет живота и свакодневно функционисање пацијената оболелих од мултипле склерозе.

Циљеви и хипотезе студије

А. Главни циљеви испитивања

1. Одредити ниво мокраћне киселине у серуму оболелих од клинички изолованог синдрома и мултипле склерозе у фази погоршања и побољшања болести.
2. Установити степен замора код пацијената оболелих од клинички изолованог синдрома и мултипле склерозе у фази погоршања и побољшања болести.
3. Установити степен депресивности код пацијената оболелих од клинички изолованог синдрома и мултипле склерозе у фази погоршања и побољшања болести.
4. Утврдити да ли постоји разлика у корелацији између нивоа мокраћне киселине и замора код пацијената који као коморбидитет имају депресију и код оних који немају.
5. Утврдити да ли постоји корелација између нивоа мокраћне киселине у серуму и степена замора пре и након примене терапије, односно у фази релапса и ремисије.

Б. Радне хипотезе испитивања

1. Постојање ниже концентрације мокраћне киселине у серуму оболелих од мултипле склерозе и клинички изолованог синдрома.
2. Постојање могуће корелације између степена замора и нивоа мокраћне киселине код пацијената оболелих од мултипле склерозе, у смислу да пацијенти са нижим вредностима мокраћне киселине у серуму имају већи степен замора.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Резултати клиничких студија су опречни и утицај урата у патогенези болести још увек је нејасан. У последњих 10 година неколико студија је евалуирало ниво урата у серуму код пацијената са мултиплом склерозом. Једне су показале низак ниво урата у серуму, у другим виши ниво, а у појединим чак није било разлике у нивоу урата у серуму здравих и оболелих од мултипле склерозе. Ипак у последњој студији, мета анализи, показано је да је нижи ниво урата у серуму оболелих од мултипле склерозе. Током испитивања пацијената оболелих од мултипле склерозе, дошло се до сазнања да је у раној, акутној инфламаторној фази болести (клинички изолованом синдрому и релапсно-ремитентној) установљена најнижа концентрација урата у серуму, оштећење крвно-мождане баријере је у корелацији са нижим нивоом мокраћне киселине као и да метилпреднисолон повећава њен ниво. Замор је идентификован као значајан проблем за 84% болесника од мултипле склерозе. Још увек није нађено објашњење за замор при чему је он и значајан узрок неспособности пацијената. Депресивност је најчесталији психијатријски коморбидитет код пацијената са мултиплом склерозом, који би могао имати утицаја на степен замора. Резултати досадашњих студија су веома контраверзни по питању повезаности депресије и замора. Замор је веома чест симптом депресије али је такође присутан и код пацијената који болују од мултипле склерозе а који нису депресивни.

Обзиром да је код пацијената са мултиплом склерозом ниво мокраћне киселине нижи, а да орално примењен инозин као њен прекурсор доводи до повећања њеног нивоа у серуму, што су истраживања и показала, као и чињенице да се користи као суплемент за смањење замора код спортиста, циљ овог истраживања је да утврди да ли постоји корелација између нивоа мокраћне киселине у серуму и степена замора код пацијената оболелих од мултипле склерозе.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Проспективна клиничка студија.

Популација која се истражује

Студијску популацију чиниће пацијенти лечени због клинички изолованог синдрома или са дијагнозом клинички сигурне и дијагностички доказане мултипле склерозе, хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Крагујевац свих узрастних категорија, оба пола, са различитим клиничким током болести. Пацијенти ће пре укључења потписивати образац сагласности за учешће у студији, у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GCP) и претходним одобрењем надлежног Етичког комитета. Случајеви ће бити пацијенти хоспитализовани на Клиници за неурологију због актуелног погоршања болести. Прву групу чиниће пацијенти са дијагнозом клинички изолованог синдрома. Другу групу чиниће пацијенти са релапсно-ремитентном формом болести. Трећу групу чиниће пацијенти са релапсном секундарно-прогресивном формом мултипле склерозе. Четврту, контролну групу чиниће здрави добровољци. Студијска популација ће према степену депресивности, бити подељена на групу која као коморбидитет има депресију и на групу која као коморбидитет нема депресију.

Материјал и методе

По пријему пацијената на Клинику за неурологију КЦ Крагујевац ће се обавити физикални преглед, мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, телесна температура, мерење телесне тежине- ВМТ), узимање узорка урина за биохемијске анализе. Пре примене било какве терапијске процедуре узимаће се крв за обављање рутинских лабораторијских анализа (крвна слика, липидни статус, ниво гликемије, параметри функције јетре и бубрега, електролитни статус), као и за одређивање нивоа мокраћне киселине у серуму. Урадиће се клиничка-неуролошка експлорација. Пацијентима ће затим бити ординирана пулсна кортикостероидна терапија, у складу са важећим смерницама, у дужини од пет дана, при чему ће пацијенти све време бити хоспитализовани. Све време хоспитализације пацијенти ће бити на истој дијети да би се избегло уношење намирница које утичу на ниво мокраћне киселине. Након осам недеља од примене пулсне терапије биће спроведене исте процедуре као и пре примене терапије.

Одређивање нивоа мокраћне киселине у серуму:

За одређивање нивоа мокраћне киселине у серуму користиће се колориметријска метода у виду квантитативног ензимског есеја (ELITECH) по одговарајућем фабричком протоколу и резултати ће бити стандардизовани коришћењем комерцијалног стандардног раствора.

Инструменти клиничко-неуролошке процене

Користиће се интервју (ауто и хетероанамеза) како би се добили подаци о генералијама, главним тегобама, садашњој болести, личној и породичној анамнези. Да би се клинички верификовао релапс користиће се Kurtzke-ова скала (Expanded disability status scale, EDSS). Иста скала ће се користити и при другој посети пацијената у циљу верификовања побољшања стања након примене пулсне терапије. За процену замора користиће се скала тежине замора, Fatigue Severity Scale (FSS). За процену депресивности користиће се Бекова скала депресивности (BDI).

Варијабле које се мере у студији:

Независне варијабле су:

1. Основне карактеристике пацијента-животна доб, пол, индекс телесне масе (BMI), утврђује се на основу анамнезе или хетероанамнезе.
2. Биохемијске карактеристике: крвна слика, липидни статус, ниво гликемије, параметри функције јетре и бубрега, електролитни статус.
3. Примењена терапија.
4. Ниво мокраћне киселине у серуму.
5. Степен функционалне онеспособљености пацијената.
6. Степен депресивности

Зависна варијабла: степен замора.

Снага студије и величина узорка:

Величина узорка је процењена према подацима о вредности коефицијента корелације из студије „The treatment of multiple sclerosis with Inosine“ која је испитивала корелацију нивоа мокраћне киселине и параметара који указују на активност лезија на магнетној резонанци а који износи $r=0.54$. Узимајући алфа као 0.05 и снагу студије од 0.8 израчунат је узорак за корелацију, према статистичком програму G Power 3. На овај начин је израчуната очекивана величина узорка од 25 пацијената у свакој групи (са клинички изолованим синдромом 25, са релапсно-ремитентном формом 25, са релапсно секундарно-прогресивном формом 25 и 25 здравих испитаника), што чини да је укупан збир 100 испитаника. Узимајући у обзир да постоји значајна процентуална разлика у заступљености различитих клиничких форми болести, наше планиране групе ће имати 10 испитаника са клинички изолованим синдромом, 30 испитаника са релапсно-ремитентном формом болести, 30 испитаника са релапсно секундарно-прогресивном формом болести и 30 здравих испитаника.

Статистичка обрада података:

За статистичку обраду података била би коришћена дескриптивана статистика-аритметичке средине, стандардне девијације, интервали поверења, медијане, кватили, минимум, максимум и проценти. За поређење аритметичких средина једног обележја две популације користиће се независни т тест или Ман-Витнијев тест. За поређење аритметичких средина једног обележја више популација користиће се анализа варијанси (ANOVA) и LSD тест за вишеструку компарацију или Крускал-Волисов тест. Поремећење два мерења (пре и после терапије) једног обележја вршиће се помоћу упареног т теста или Вилкоксоновог теста. Корелација два нумеричка обележја испитиваће се помоћу Пирсоновог и Спирмановог коефицијента корелације. За испитивање утицаја једног или више обележја на неко нумеричко обележје користиће се униваријантна и мултиваријантна линеарна регресија. Утицај више обележја на једно бинарно обележје испитиваће се помоћу бинарне логистичке регресије. ROC криве ће бити употребљене да испитају да ли неко обележје може да буде маркер за неку појаву.

Критеријуми за укључивање у студију:

пацијенти са клинички и дијагностички доказаном дијагнозом мултипле склерозе и клинички изолованог синдрома.

Критеријуми за искључивање из студије су:

-коморбидитети: мождани удар, инфаркт миокарда, бубрежна и хепатична дисфункција, дијабетес, деменција, Паркинсонова болест и други неуродегенеративни поремећаји

-пацијенти са инфекцијама и хируршким интервенцијама

-пацијенти који су злоупотребљавали алкохол у последња 3 месеца

-пацијенти чија терапија би могла утицати на повећање нивоа мокраћне киселине у серуму: аскорбинска киселина, цисплатин, диуретици, епинефрин, леводопа, метилдопа, етамбутол, фенотиазини и теофилини или на смањење: веће дозе аспирина, азатиоприн, кортикостероиди, естрогени, раствори глукозе, манитола, пробенецид и варфарин

-пацијенти на имуномодулаторној и имуносупресивној терапији у претходна 3 месеца.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Испитаници са дијагнозом клинички изолованог синдрома и мултипле склерозе имају нижи ниво мокраћне киселине у серуму у току релапса. Нижи ниво мокраћне киселине позитивно корелира са већим степеном замора.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Мултипла склероза је хронично, инфламаторно обољење централног нервног система. Досадашња истраживања су показала да у мултиплој склерози долази до стварања оксигених и нитрогених врста. Пероксинитрит је реактивни оксиданс који настаје у условима оксигеног/нитрогеног стреса, а мокраћна киселина је природни ендогени антиоксидант који се сматра чистачем пероксинитрита. Више студија је показало да је обољење праћено нижим нивоом мокраћне киселине у серуму. Замор је врло чест симптом мултипле склерозе који је присутан код готово свих пацијената. Инозин, орални прекурсор мокраћне киселине повећава њен ниво у серуму, а користи се као суплемент за повећање издржљивости и смањење замора код спортиста. Депресивност је најчесталији психијатријски ентитет у мултиплој склерози а замор је један од симптома депресивности. Циљ ове студије је да се утврди да ли постоји корелација између нивоа мокраћне киселине у серуму и степена замора код пацијената оболелих од мултипле склерозе при чему ће бити одређен и степен депресивности, а пацијенти подељени у групе са овим коморбидитетом и без коморбидитета. Истраживање би било дизајнирано као проспективна, клиничка студија. Случајеви ће бити пацијенти са дијагнозом клинички изолованог синдрома и са потврђеном дијагнозом мултипле склерозе у фази акутног погоршања као и у стабилној фази болести. Контроле ће бити здрави добровољци, који су усклађени са случајем по старости, полу. Неуролошке скале процене и лабораторијски тестови биће спроведени на почетку и 8 недеља након примене пулсне кортикостероидне терапије. Студија би требало да укаже на нижи ниво мокраћне киселине у серуму код пацијената са мултиплом склерозом у фази релапса као и на то да ли постоји корелација између измереног нивоа мокраћне киселине и замора код ових пацијената у периоду погоршања и побољшања. Уједно ће се разматрати у утицај депресивности на замор. Значај ове студије је што испитује корелацију нивоа мокраћне киселине и замора, а уједно представља покушај да се покаже да би замор могао бити условљен ниским вредностима мокраћне киселине, при чему се ниједна студија до сада није бавила овом проблематиком.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Гордану Тончев** која је ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Неуронауке-Неурологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. проф. др Светлана Милетић Дракулић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник;

2. проф. др Јелена Друловић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, члан;

3. доц. др Марија Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Катарине Весић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. 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 испита утицај до сада неиспитаног узрока, мокраћне киселине на један од најчешћих симптома мултипле склерозе, замор.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Катарине Весић бити од великог научног и практичног значаја у смислу што би могао да укаже на могућу повезаност нижег нивоа мокраћне киселине у серуму и већег степена замора код ових пацијената, а резултати би уједно могли имати и будући терапијски значај, као и утицај на бољи квалитет живота и свакодневно функционисање пацијената оболелих од мултипле склерозе

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Катарине Весић под називом "**Утицај нивоа мокраћне киселине у серуму на замор код пацијената са мултиплом склерозом**" и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1.Проф. др Светлана Милетић Дракулић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник

2.Проф. др Јелена Друловић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, члан;

3. доц. др Марија Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан;
