

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.04.2024. godine, broj 19/XXIII-4/3-JF, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Ispitivanje prediktivne vrednosti kvaliteta života u proceni terapijske  
adherencije za metotreksat kod obolelih od reumatoidnog artritisa“**

kandidata dr Jelene Čeranić, zaposlene u Klinici za reumatologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Darija Kisić Tepavčević, a komentor Prof. dr Gorica Ristić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nataša Maksimović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Milan Petronijević, profesor Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Jelene Čeranić napisana je na ukupno 92 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 34 tabele, pet grafikona i sedam slika. Doktorska disertacija pored navedenog sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je detaljno opisana etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa, klinička slika kao i terapija prema poslednjim EULAR preporukama za lečenje reumatoidnog artritisa. Opisano je dejstvo metotreksata i njegov značaj u lečenju reumatoidnog artritisa. Navedena je definicija adherencije, faktori koji utiču na nju kao i najčešći merni instrumenti za njenu procenu. Takođe je definisana adherencija na metotreksat, prevalencija, potencijalni faktori rizika za lošu adherenciju kao i ciljevi i značaj njenog određivanja. Objasnjen je kvalitet života povezan sa zdravljem odnosno kvalitet života bolesnika sa reumatoidnim artritismom i potencijalni faktori koji bi mogli uticati na zadovoljavajući kvalitet života. Navedene su najčešće merne skale i upitnici za procenu kvaliteta života kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od procene prevalencije adherencije za metotreksat kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, analize prognostičkog značaja socio-demografskih karakteristika ispitanika i kliničkih determinant bolesti u identifikaciji adherencije za metotreksat. Takođe, cilj rada je bio i ispitivanje prediktivne vrednosti kvaliteta života u proceni adherencije za metotreksat kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u Klinici za reumatologiju, VMA. Detaljno je opisan način intervjuisanja pacijenata, kao i kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju. Svi upitnici korišćeni u studiji su detaljno opisani uz objašnjenje načina skorovanja.

U poglavlju **rezultati** jasno su predstavljani i detaljno opisani svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 304 reference.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalazi u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „Ispitivanje prediktivne vrednosti kvaliteta života u proceni terapijske adherencije za metotreksat kod obolelih od reumatoidnog artritisa“, autora Jelene Čeranić, utvrđeno je podudaranje teksta od 12%. Ovaj stepen podudarnosti je posledica citata, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv opštih podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorantovih istraživanja, koji su proistekli iz ove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

## **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Studijom je obuhvaćeno 111 ispitanika sa reumatoidnim artritismom. Adherencija na metotreksat je procenjivana pomoću tri metode samoprocene i iznosila je 48,6% kada je procenjena pomoću CQR19 upitnika, 70,3% putem MARS-5 upitnik i 82,9% procenom na VAS skali. Između sva tri upitnika za procenu adherencije dobijena je visoko značajna pozitivna korelacija. Kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom je pokazan narušen kvalitet života procenjen kroz sva tri upitnika i to najviše u domenu bola i fizičke onesposobljenosti. Analizom uticaja sociodemografskih i kliničkih karakteristika, kao i prisustva komorbiditeta na stepen adherencije na metotreksat, nije nađena statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima skorova za sva tri upitnika. Nasuprot tome, značajna razlika je pokazana u odnosu na komedikaciju steroidima kada je adherencija predstavljena prosečnim CQR19 i MARS-5 skorom, gde su pacijenti na kortikosteroidnoj terapiji imali bolju adherenciju. Korišćenjem MARS-5 skora veći stepen adherencije je pokazan i za pacijente koji su pored metotreksata primali još neki sintetski lek koji modifikuje tok bolesti.

Ispitujući uticaj određenih varijabli u odnosu na prisustvo/odustvo adherencije dobijeni su sledeći rezultati. Statistički značajna razlika između adherente i neadherente grupe bolesnika razvrstane prema VAS skor, je nađena za broj poseta lekaru na godišnjem nivou, trenutnu dozu metotreksata i konkomitantnu upotrebu steroida, što znači da su adherentni bolesnici dobijali značajno veću dozu metotreksata, odnosno konkomitantnu terapiju steroidima. Posmatrajući kvalitet života značajna razlika između ove dve grupe ispitanika je dobijena za RAQoL i EQ-5D-3L skor kvaliteta života, kao i domene bol i opšte zdravlje SF-36 upitnika. Kada je adherencija procenjena MARS-5 upitnikom između adherente i neadherente grupe

bolesnika nađena je značajna razlika za mesto stanovanja i broj komorbiditeta, odnosno adherentni pacijenti su češće bili iz grada i imali manji broj komorbiditeta. Adherentniji bolesnici su imali bolji kvalitet života i manji stepen depresije s obzirom da je značajna razlika između grupa dobijena i za kvalitet života procenjen RAQoL skorom i prisustvo depresije merenu HADS upitnikom. Između adherente i neadherente grupe bolesnika procenjene CQR19 skorom dobijena je značajna razlika za pol, starost i za vrednosti CRP-a, pa su adherentni pacijenti češće bili ženskog pola, mlađih godina i imali niže vrednosti CRP-a. Kao i u VAS skoru statistička značajna razlika je nađena i za konkomitantnu upotrebu steroida.

Od svih ispitivanih parametara ni za jedan nije dobijena statistički značajna razlika između adherente i neadherente grupe bolesnika u sva tri upitnika za procenu adherencije. Jedino se za konkomitantnu upotrebu steroida i kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom dobila statistička značajna razlika između grupa u dva upitnika.

Univarijantnom logističkom regresijom pokazano je da su statistički značajni prediktori adherencije procenjene VAS skalom trenutna doza metotreksata, konkomitantna upotreba steroida i kvalitet života izražen RAQoL i EQ-5D-3L skorom. U okviru različitih domena kvaliteta života, kao značajni prediktori su se izdvojili bol i opšte zdravlje SF-36 upitnika kao i uobičajene aktivnosti EQ-5D-3L upitnika. Statistički značajna prediktivna vrednost za stepen neadherencije predstavljene MARS-5 skorom dobijena je za broj komorbiditeta, konkomitantnu upotrebu steroida, stanovanje u gradskoj sredini, HADS depresiju i kvalitet života predstavljen RAQoL skorom. Univarijantnom logističkom regresijom statistički značajna prediktivna vrednost za stepen neadherencije predstavljene CQR19 skorom dobijena je za pol, starost i konkomitantnu upotrebu steroida. Kada je adherencija predstavljena kompozitnim skorom značajna prediktivna vrednost u univarijantnoj logističkoj regresiji je dobijena za pol, broj komorbiditeta, konkomitantnu upotrebu steroida i kvalitet života procenjen RAQL upitnikom. Konkomitantna upotreba steroida se jedina izdvojila kao nezavisni prediktor adherencije kako za sva tri skora, tako i za kompozitni skor. Pored konkomitantne upotrebe steroida i kvaliteta života procenjenog RAQL upitnikom, u kompozitnom skoru značajna nezavisna prediktivna vrednost je dobijena i za broj komorbiditeta, tako da su pacijenti sa manjim brojem komorbiditeta i boljim kvalitetom života bili adherentniji za terapiju metotretksatom.

## **D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati našeg rada, u skladu sa podacima iz literature ukazuju na činjenicu da je i dalje značajan broj pacijenata sa reumatoidnim artritiskom neadherentan na metotreksat. Analizom korelacije sva tri skora za procenu adherencije uočena je statistički značajna pozitivna korelacija CQR19 skora sa MARS-5 i VAS skorom, dok je nešto jača pozitivna korelacija uočena između VAS i MARS-5 skora. S obzirom da su Cuyper i saradnici našli značajnu korelaciju između VAS skora i nivoa adherencije procenjene MEMS elektronskim sistemom (Cuyper i sar., 2016), naši rezultati bi mogli ukazivati na mogućnost korišćenja skala i upitnika samoprocene u svakodnevnoj praksi kao brze i dostupne metode za procenu adherencije.

U dosadašnjim istraživanjima nađena je povezanost određenih demografskih karakteristika, karakteristika bolesti, socio-ekonomskog statusa, mentalnog zdravlja i pacijentovih uverenja sa adherencijom na metotreksat, međutim nijedna od tih varijabli nije bila dosledno povezana u svim studijama. Rezultati našeg istraživanja su izvojili istovremenu upotrebu glukokortikoida kao nezavisni prediktor adherencije na metotreksat. Prema dostupnoj literaturi uticaj konkomitantne upotrebe glukokortikoida na adherenciju za metotreksat je analiziran u samo nekoliko radova i rezultati su bili nedosledni (Hoekstra i sar., 2003, Alrubaye Yasir i sar., 2021). U istraživanju grupe autora nije nađena povezanost glukokortikoida i adherencije za lekove koji se koriste u lečenju reumatoidnog artritisa (Pombo-Suarez i sar., 2021). U radu Bliddal i saradnika je kao i kod nas veliki procenat bolesnika dobijao steroide, međutim njihova primena nije uticala na adherenciju za metotreksat u klinički značajnoj meri (Bliddal i sar., 2015). Nasuprot našim rezultatima negativan uticaj konkomitantne terapije steroidima na adherenciju za metotreksat je pokazan u istraživanju Alrubaye i saradnika. Jedan od glavnih razloga loše adherencije je bilo verovanje bolesnika da im metotreksat nije potreban kada su bez tegoba, što je moguće uticalo na rezultat da bolesnici koji uzimaju steroide i koji se osećaju dobro budu manje adherentni na metotreksat. Jako mali broj istraživanja je našao pozitivan uticaj konkomitantne upotrebe steroida na adherenciju. Hoekstra i saradnici su u svom radu pokazali da konkomitantna upotreba prednisolona značajno utiče na ostanak bolesnika na metotretksatu, što je u skladu sa našim rezultatima (Hoekstra i sar., 2003). Još u dva rada iz ranijih godina je pokazan pozitivan uticaj konkomitane terapije steroidima na adherenciju za lekove koji modifikuju tok bolesti, odnosno na metotreksat. Možda je statistička značajnost konkomitantne upotrebe steroida u našem istraživanju dobijena i zbog velikog broja bolesnika koji su dobijali steroide

u odnosu na istraživanja iz literature gde taj procenat bio značajno manji. Takođe, naš rezultat je moguće posledica činjenice da su naši bolesnici imali češće recidive što je zahtevalo primenu steroida, a samim tim doprinosila verovanju bolesnika u neophodnost terapije metotreksatom. Neka istraživanja su pokazala da nedostatak razumevanja sporog dejstva metotreksata takođe može da utiče na adherenciju te i na taj način primena steroida koji imaju brz i efikasan učinak utiče na poboljšanje adherencije (Chowdhury i sar., 2022). U ispitivanju grupe autora je nađeno da je bolja adherencija u grupi pacijenata sa kortikosteroidima, jer izostanak terapije može dovesti do značajnog pogoršanja tegoba kod aktivne forme bolesti (Treharne i sar., 2005). Možda bi i to moglo biti objašnjenje za bolju adherenciju bolesnika na konkomitantnoj terapiji steroidima, gde bi oni na neki način “povećali” značaj samog metotreksata u lečenju reumatoidnog artritisa.

Bolesnici sa reumatoidnim artritisom imaju smanjen kvalitet života u svim domenima fizičkog i mentalnog zdravlja, ali dominantno u domenu bola i fizičke onesposobljenosti što je u skladu sa dosadašnjim ispitivanjima (Martinec i sar., 2019, Garip i sar., 2011). Nakon uočene povezanosti pojedinih skorova kvaliteta života i njihovih domena sa adherencijom analizirali smo koja varijabla ima najznačajniju prediktivnu vrednost. Od svih navedenih varijabli samo je kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom imao nezavisnu predikciju za adherenciju predstavljenu kompozitnim skorom. Značajan uticaj reumatskih bolesti na fizičko zdravlje i kvalitet života, kao i slabiju adherenciju kod starijih bolesnika pokazali su i drugi istraživači u svom radu (Sultanoglu i sar., 2021). Konda i saradnici nisu našli povezanost adherencije sa bilo kojim domenom kvaliteta života (Konda i sar., 2023). Takođe, De Klerk i saradnici nisu našli povezanost kvaliteta života merenog RAQoL upitnikom i adherencije na metotreksat (De Klerk i sar., 2003). Grupa istraživača je pokazala da samo kod visoko adherentnih bolesnika postoji efekat na kvalitet života, dok oni sa niskom i srednjom adherencije nisu imali značajniji uticaj na kvalitet života (Kuipers i sar., 2019). U multicentričnoj, prospektivnoj studiji je dobijeno da su poboljšani kvalitet života i aktivnost bolesti udruženi sa lošijom komplijansom nakon 12 meseci praćenja (Direskeneli i sar., 2022). U svakom slučaju, uvidom u dosadašnja istraživanja nije pokazan pozitivan uticaj kvaliteta života na adherenciju u reumatoidnom artritisu. Na osnovu naših rezultata i podataka iz dostupne literature nameće se zaključak da povezanost između adherencije i kvaliteta života može biti dvosmerna. Optimalna adherencije može pozitivno da utiče na kvalitet života u smislu veće terapijske efikasnosti, međutim, negativan uticaj može da se ogleda u pogledu prisustva neželjenih efekata i određenih ograničenja u svakodnevnom životu usled uzimanja terapije.

## **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Ceranic J, Kisić Tepavčević D, Petronijević M, Milić M, Ceranic M, Rancić N, Ristić G. Assessment and Prediction of Adherence to Methotrexate Using Three Self-Report Questionnaires in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Aug 10;59(8):1446. doi: 10.3390/medicina59081446. M22 IF: 2.6.

Ćeranić J, Kisić Tepavčević D, Ristić G. Značaj dobre adherencije na metotreksat u lečenju reumatoidnog artritisa. *Medicinski podmladak*. Vol. 76 Br. 1 (2024). doi: 10.5937/mp76-46065

## **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Dosadašnjim istraživanjima u svetu još uvek nisu precizno definisani faktori koji imaju prediktivnu vrednost u identifikaciji obolelih od reumatoidnog artritisa koji imaju veću verovatnoću za neadherenciju. Doktorska disertacija „Ispitivanje prediktivne vrednosti kvaliteta života u proceni terapijske adherencije za metotreksat kod obolelih od reumatoidnog artritisa“ dr Jelene Ćeranić, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u ispitivanju adherencije na metotreksat i analizi prognostičnog značaja socio-demografskih karakteristika, kliničkih determinanti bolesti i kvaliteta života u proceni neadherencije na metotreksat. Optimalna upotreba metotreksata je neophodna ne samo radi postizanja adekvatne kontrole bolesti, nego i stepena kvaliteta života. S obzirom da je adherencija za metotreksat kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom još uvek nezadovoljavajuća, potrebna je stalna procena adherencije kod ovih pacijenata. Dobijena je značajna korelacija između sve tri korišćene merne skale za procenu adherencije ukazujujući na značaj mera samoprocene i mogućnost njihove implementacije u svakodnevni rad s obzirom na njihovu dostupnost i jednostavnost primene. Konkomitantna upotreba steroida se izdvojila kao značajan nezavisni prediktor adherencije kako za sva tri skora, tako i za kompozitni skor. Narušen kvalitet života ovih bolesnika je pokazan u sva tri upitnika, dok se kvalitet života procenjen RAQoL upitnikom pokazao kao značajan prediktor adherencije na MTX. Ne postoji jedinstveno objašnjenje za nepridržavanje terapiji s obzirom da se radi o složenom i dinamičnom procesu u koji su uključeni faktori vezani za pacijente, lekare i zdravstveni sistem. Na osnovu dosadašnjih istraživanja nameće se hipoteza o neophodnosti individualnog i multidisciplinarnog pristupa bolesniku u cilju poboljšanja krajnjih ishoda bolesti i kvaliteta života.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Jelene Čeranić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 18.04.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Nataša Maksimović

---

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica

---

Prof. dr Milan Petronijević

---

Mentor:

Prof. dr Darija Kisić Tepavčević

---

Komentor:

Prof. dr Gorica Ristić

---