

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

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 05.06.2024. godine, broj 19/XXVI-1/3-BB, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ISPITIVANJE STEPENA ONESPOSOBLJENOSTI I KVALITETA ŽIVOTA  
KOD PACIJENATA SA HEREDITARNIM NEUROPATIJAMA UZROKOVANIM  
MUTACIJAMA U *PMP22* GENU“**

kandidata dr Bogdana Bjelice, zaposlenog na Klinici za neurologiju Univerzitetske klinike Medicinske škole u Hanoveru (*Medizinische Hochschule Hannover*). Mentor je prof. dr Vidosava Rakočević-Stojanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ivana Novaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Zorica Stević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Milorad Vujnić, profesor Medicinskog fakulteta u Banja Luci

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 Bogdana Bjelice napisana je na ukupno 112 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 17 tabela, šest grafikona i sedam slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U uvodu su definisane hereditarne neuropatije, s posebnim osvrtom na hereditarne neuropatije uzrokovane mutacijama u genu koji kodira periferni mijelinski protein 22 (Charcot-Marie-Tooth neuropatija tip 1A – CMT1A; hereditarna neuropatija sa sklonošću ka kompresivnim paralizama - HNPP). Navedeni su detaljni podaci o epidemiologiji, etiopatogenezi, dijagnostici i kliničkoj slici bolesti povezanih sa mutacijama u *PMP22* genu. Na adekvatan način je u potpunosti opisan terapijski pristup u lečenju hereditarnih neuropatija, uključujući simptomatsku terapiju i razvoj terapija koje utiču na tok bolesti (*disease modifying therapy*). Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života bolesnika sa hereditarnim neuropatijama.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od definisanja fenotipskih karakteristika, neurološkog deficita i stepena onesposobljenosti kod bolesnika sa genetski potvrđenim CMT1A i HNPP, kao i analizom uticaja neurološkog deficita i stepena onesposobljenosti na radni status i kvalitet života. Takođe, kao cilj rada navedeno je i ispitivanje učestalosti pojave atipičnih simptoma i učestalosti poremećaja menstrualnog ciklusa, toka trudnoće i porođaja kod pacijentkinja sa CMT1A, kao i analiziranje uticaja trudnoće/porođaja na tok bolesti.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je sprovedena u Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan način prikupljanja podataka, uključujući kriterijume za uključenje i isključenje ispitanika. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su pre uključivanja u studiju dali pisani pristanak. Upitnici korišćeni u studiji su detaljno opisani, uključujući metode skorovanja. Takođe, statistička obrada podataka je precizno i detaljno opisana.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni 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 258 referenci.

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

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera

originalnosti doktorske disertacije „ISPITIVANJE STEPENA ONESPOSOBLJENOSTI I KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA HEREDITARNIM NEUROPATIJAMA UZROKOVANIM MUTACIJAMA U *PMP22* GENU”, autora Bogdana Bjelice, konstatovano je da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 12%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, opštih mesta i podataka, imena korišćenih standardizovanih upitnika, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9 Pravilnika.

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

Ova studija je identifikovala ključne nezavisne prediktore lošijeg kvaliteta života kod bolesnika sa CMT1A i HNPP. Kod bolesnika sa CMT1A, izraženiji zamor, depresivnost i veća težina bolesti su bili glavni nezavisni prediktori lošijeg kvaliteta života, dok je kod HNPP bolesnika to bilo prisustvo bola. Pored toga, nisu uočene značajne razlike u kvalitetu života između HNPP i CMT1A bolesnika uparenih po polu i starosti.

Značajni nezavisni prediktori radne nesposobnosti kod CMT1A bolesnika bili su ukupan stepen onesposobljenosti i tip zanimanja, dok su bolesnici nesposobni za rad imali četiri puta veći rizik od zamora i jedanaest puta veći rizik od straha od pada u poređenju sa radno sposobnim CMT1A bolesnicima.

Neuropatski bol bio je prisutan kod oko trećine CMT1A bolesnika, pri čemu je osećaj trnjenja pokazao najveću senzitivnost za postojanje neuropatskog bola. Alodinja je bila najspecifičniji simptom. Prisustvo neuropatskog bola bilo je povezano sa većom onesposobljenošću i češćom depresijom.

Bolesnici sa CMT1A i HNPP se nisu razlikovali u poremećajima autonomnog nervnog sistema, osim što su CMT1A bolesnici češće morali ponovo mokriti u roku kraćem od dva sata nakon prethodnog mokrenja. Video-head-impuls test za prisustvo vestibularne disfunkcije je pokazao značajne razlike između CMT1A bolesnika i zdravih kontrola, dok između HNPP bolesnika i kontrolne grupe nije bilo značajnih razlika. Vestibularna disfunkcija kod CMT1A bolesnika je bila povezana sa većom težinom bolesti, dužim trajanjem bolesti i većom ukupnom onesposobljenošću.

Sindrom nemirnih nogu (RLS) je bio prisutan kod oko trećine CMT1A bolesnika i nešto više od trećine HNPP bolesnika. Stepenn onesposobljenosti gornjih ekstremiteta je bio jedini značajni nezavisni prediktor prisustva RLS kod CMT1A bolesnika, dok je kvalitet života bio povezan

sa prisustvom RLS i kod CMT1A i kod HNPP bolesnika. Parametri hoda kod CMT1A bolesnika su se značajno razlikovali u odnosu na zdrave ispitanike.

Oko polovine CMT1A bolesnika ženskog pola i tri četvrtine HNPP bolesnika ženskog pola prijavilo je menstrualne probleme tokom bolesti. Većina bolesnica sa CMT1A i HNPP se porodila vaginalnim putem.

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

Podaci iz ovog istraživanja ukazali su na to da su oboleli od CMT1A imali niže skorove u svim fizičkim domenima kvaliteta života. S obzirom na to da ne postoje podaci o kvalitetu života opšte populacije Republike Srbije, kao referentna populacija uzeta je populacija Republike Hrvatske (Jureša et al., 2000). Kvalitet života je takođe upoređen sa drugim neuromišićnim bolestima, pri čemu je primećeno da je kvalitet života kod CMT1A bolesnika bio sličan kao kod bolesnika sa CIDP i miotoničnom distrofijom tip 2, lošiji nego kod bolesnika sa multifokalnom motornom neuropatijom, ali bolji nego kod bolesnika sa miotoničnom distrofijom tip 1 (Bozovic et al.; 2017, Rakocevic Stojanovic et al., 2016; Bozovic et al., 2019). Rezultati su poređeni sa studijama sprovedenim na CMT1A bolesnicima (Colomban et al., 2014), kao i sa studijama na heterogenim kohortama bolesnika sa hereditarnim neuropatijama (Padua et al., 2006; Roberts-Clarke et al., 2016; Boentert et al., 2010). CMT1A bolesnici su imali niže skorove u fizičkim domenima kvaliteta života nego u mentalnim domenima. Rezultati su bili u skladu sa dostupnom literaturom, osim u poređenju sa studijom Tanigučija i saradnika, gde je pokazano da su CMT bolesnici imali lošije skorove samo u emocionalnim i socijalnim domenima kvaliteta života (Taniguchi et al., 2013). Korelacija kvaliteta života sa parametrima kao što su mišićna slabost, onesposobljenost, korišćenje pomagala pri hodu, prisustvo zamora i depresije pokazala se u skladu sa dostupnom literaturom. Opisana je i povezanost tremora i smanjenog kvaliteta života kod bolesnika sa CMT1A, koja je do sada bila opisana samo u populaciji pedijatrijskih bolesnika sa CMT1A (Burns et al., 2010). Za razliku od prethodnih studija koje nisu pronašle povećanu učestalost depresije kod bolesnika sa CMT (Vinci et al., 2007; Vinci et al., 2009; Carter et al., 1995), u ovoj studiji depresija je bila prisutna kod 28,9% naših CMT1A bolesnika. Autor je ukazao na nekonzistentnost literaturnih podataka kada je u pitanju učestalost depresije i njen značaj kod obolelih od CMT, što je objasnio različitim skalama za procenu depresije, veličinom uzorka i heterogenim kohortama, kao i socijalno-ekonomskim i kulturnim razlikama među zemljama.

U ovom istraživanju po prvi put je upoređen kvalitet života bolesnika sa CMT1A i HNPP, te su analizirani potencijalni prediktori lošijeg kvaliteta života u homogenoj HNPP kohorti. Rezultati su upoređeni sa studijom Padua i saradnika (2007), koja je analizirala kvalitet života kod 13 bolesnika sa HNPP u poređenju sa kvalitetom života opšte populacije Italije, gde kvalitet života kod HNPP bolesnika nije bio oštećen. Suprotno očekivanjima, u ovoj disertaciji pokazano je da je kvalitet života slično narušen kod bolesnika sa HNPP i CMT1A.

Po prvi put je detaljno analiziran radni status i njegov uticaj na onesposobljenost i kvalitet života u homogenoj kohorti bolesnika sa genetski potvrđenim CMT1A. Stopa nezaposlenosti upoređivana je sa stopom nezaposlenosti u Srbiji u poslednjem tromesečju 2019. godine, pri čemu je pokazano da je stopa nezaposlenosti u kohorti CMT1A bolesnika bila dvostruko veća. Ovaj podatak bio je u skladu sa dostupnom literaturom iz Holandije (Minis et al., 2010), dok su Johnson i saradnici ukazali na nešto veći broj nezaposlenosti u kohorti bolesnika sa CMT u Sjedinjenim Američkim Državama (Johnson et al., 2014). Niže obrazovanje, fizički tip zanimanja i teža onesposobljenost u svakodnevnim aktivnostima bila je povezana sa nesposobnošću za rad kod bolesnika sa CMT1A, što je bilo u skladu sa dostupnom literaturom. Za razliku od Minisa i saradnika, koji nisu uočili razliku u težini zamora između zaposlenih i nezaposlenih bolesnika sa CMT (Minis et al., 2010), u ovom istraživanju zamor i strah od pada bili su povezani sa nesposobnošću za rad. Naime, CMT1A bolesnici nesposobni za rad imali su četiri puta veći rizik od zamora i jedanaest puta veći rizik od straha od pada.

Podaci o prisustvu neuropatskog bola kod CMT1A bolesnika bili su slični podacima iz dostupne literature. Ipak, u nekim studijama pronađeni su rezultati koji odstupaju od rezultata iz ovog istraživanja. Na primer, veća učestalost neuropatskog bola zabeležena je u studijama Ribiere i saradnika (Ribiere et al., 2012), Pazzaglia i saradnika (Pazzaglia et al., 2010), i Carter i saradnika (Carter et al., 1998), dok su Laura i saradnici (Laura et al., 2014) u svom istraživanju pronašli nižu učestalost neuropatskog bola kod bolesnika sa CMT1A. Bolesnici sa CMT1A, sa i bez neuropatskog bola, nisu se razlikovali prema starosti, što je suprotno rezultatima jedne prethodne studije gde su oboleli od CMT1A sa neuropatskim bolom bili 13 godina mlađi (Ribiere et al., 2012). Takođe, bolesnici sa CMT1A sa i bez neuropatskog bola iz ovog istraživanja nisu se razlikovali u mišićnoj snazi ni u težini bolesti, što je u skladu sa dostupnom literaturom (Ribiere et al., 2012). Intenzitet bola kod CMT1A bolesnika u proseku je bio umeren, što je bilo u skladu sa rezultatima drugih studija (Ribiere et al., 2012; Jensen et al., 2005; Abresch et al., 2002). U jednoj francuskoj studiji je, međutim, pokazano da je prosečan intenzitet bola kod bolesnika sa CMT bio jak (Tiffreau et al., 2006). Najspecifičniji simptom

neuropatskog bola kod CMT1A bolesnika iz ovog istraživanja bila je alodinija, dok je najsenzitivniji simptom bilo trnjenje. Ribiere i saradnici (Ribiere et al., 2012) su istakli simptome kao što su peckanje, trnjenje, osećaj gmizanja i hipesteziju kao najčešće simptome neuropatskog bola kod CMT, dok su u studiji Cartera i saradnika (Carter et al., 1998) bolesnici najčešće opisivali simptome neuropatskog bola kao tupi bol, peckanje, trnjenje, bockanje i probadanje. Oboleli od CMT1A sa neuropatskim bolom najčešće su imali simptome u stopalima. Slični rezultati mogu se pronaći u literaturi, ne samo u studijama koje su ispitivale bol kod bolesnika sa CMT (Ribiere et al., 2012; Laura et al., 2014), već i kod drugih bolnih perifernih neuropatija (Singleton, 2005). Literatura navodi da je depresija prisutna između 22% i 78% kod osoba sa neuropatskim bolom (Argoff, 2007), što je u skladu sa podacima iz ovog istraživanja, u kojem je depresija bila prisutna kod 66,7% CMT1A bolesnika sa neuropatskim bolom.

CMT1A i HNPP bolesnici iz ovog istraživanja nisu se razlikovali ni u jednom aspektu prilikom ispitivanja autonomnog nervnog sistema prema SCOPA-AUT upitniku, osim u pitanju pod brojem 12 („Da li ste morali ponovo da mokrite u roku kraćem od dva sata nakon prethodnog mokrenja?“). Bird i saradnici (Bird et al., 1994) su u svojoj studiji, koja je uključila sedam CMT bolesnika, ustanovili prisustvo erektilne disfunkcije kod jednog CMT1A bolesnika. Takođe, pupilarna reakcija na svetlost bila je sporija kod bolesnika sa CMT1 u odnosu na zdrave ispitanike u još jednoj studiji Birda i saradnika (Bird et al., 1984). Ovo je prvo istraživanje koje je ispitivalo vezu između mišićne snage, stepena onesposobljenosti, težine bolesti i autonomne disfunkcije kod CMT1A i HNPP bolesnika.

Nešto manje od polovine CMT1A bolesnika (41%) i znatno manji broj HNPP bolesnika (11%) pokazali su znake vestibularne disfunkcije. Takođe, u okviru ispitivanja vestibularne disfunkcije pokazano je da su najčešće zahvaćeni polukružni kanali unutrašnjeg uha bili anteriorni i posteriorni, što je u skladu sa podacima iz dostupne literature (Akdal et al., 2021). Poretti i saradnici (Poretti et al., 2013) uočili su još veći procenat (75%) CMT bolesnika sa vestibularnom disfunkcijom.

U ovom istraživanju sindrom nemirnih nogu (RLS) bio je prisutan kod skoro trećine CMT1A bolesnika (29,8%) i više od trećine (38,9%) HNPP bolesnika. Ovo predstavlja značajno veću učestalost RLS u odnosu na opštu populaciju, gde se opseg učestalosti RLS obično kreće između 5 do 8% (Ohayon et al., 2012). Ovi rezultati su bili u skladu sa nedavno objavljenom meta-analizom, gde je pronađeno da se učestalost RLS kod bolesnika sa perifernim

neuropatijama kretala u opsegu od 5,2% do 53,7%, tj. 21,5% za objedinjene podatke iz sedam studija (Jimenez-Jimenez et al., 2021). Nisu ustanovljene razlike po polu i starosti između CMT1A i HNPP bolesnika sa i bez RLS. Suprotno tome, u studiji Boentert i saradnika (Boentert et al., 2014) učestalost RLS bila je veća kod žena sa CMT1 u odnosu na muškarce (54,1% prema 20,8%). Prisustvo RLS kod naših CMT1A bolesnika bilo je povezano sa većom mišićnom slabošću, većim stepenom onesposobljenosti i većom težinom bolesti, dok u dostupnoj literaturi nisu pronađeni podaci o povezanosti mišićne snage, stepena onesposobljenosti i težine bolesti sa prisustvom RLS kod CMT1A ili HNPP bolesnika. CMT1A bolesnici sa RLS iz ove studije imali su lošiji ukupni kvalitet života u odnosu na one bez RLS. Ovo je prva studija koja je ispitivala povezanost kvaliteta života sa prisustvom RLS kod CMT1A ili HNPP.

Rezultati ove studije ukazuju na to da CMT1A bolesnici hodaju sporije, sa kraćim koracima i dužim trajanjem dvostrukog oslonca, što je bilo u skladu sa dostupnom literaturom (Coghe et al., 2020; Newman et al., 2007; Park et al., 2023). Ferrarin i saradnici (Ferrarin et al., 2013) nisu pronašli razliku u dužini koraka, brzini hoda i kadenci između pedijatrijskih CMT1A bolesnika i zdravih ispitanika.

Skoro sve CMT1A i HNPP bolesnice porodile su se vaginalnim putem, dok su se samo jedna bolesnica sa CMT1A i dve sa HNPP porodile carskim rezom. Ovaj procenat nevaginalnih porođaja kod žena sa hereditarnim neuropatijama bio je znatno niži u poređenju sa onim što je opisano u literaturi (Rudnik-Schoneborn et al., 2020; Pisciotta et al., 2020; Skorupinska et al., 2023). Samo dve žene sa CMT1A iz ove studije navele su pogoršanje postojećih simptoma neuropatije tokom trudnoće, dok je samo jedna CMT1A bolesnica navela poboljšanje postojećih simptoma neuropatije neposredno nakon trudnoće. Kod žena sa HNPP iz ove studije nije došlo do promene kliničke slike bolesti ni kod jedne ispitanice. Slični rezultati mogu se naći u studiji Pisciotta i saradnika (Pisciotta et al., 2020), dok je nešto veći procenat žena kod kojih se javilo pogoršanje simptoma neuropatije u toku trudnoće opisano u studiji Skorupinska i saradnika (Skorupinska et al., 2023) i u studiji Rudnik-Schoeneborna i saradnika (Rudnik-Schoneborn et al., 2020).

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

1. Bjelica B, Brankovic M, Bozovic I, Palibrk A, Kacar A, Rakocevic-Stojanovic V. Employment status of patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Acta Neurol Belg.* 2022 Jun;122(3):641-646. doi: 10.1007/s13760-020-01566-1. M22; IF – 2.5

2. Bjelica B, Peric S, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Marjanovic A, Ivanovic V, Brankovic M, Jankovic M, Novakovic I, Rakocevic Stojanovic V. Neuropathic pain in patients with Charcot-Marie-Tooth type 1A. *Neurol Sci.* 2020 Mar;41(3):625-630. doi: 10.1007/s10072-019-04142-5.; M22; IF – 3.3

3. Bjelica B, Peric S, Bozovic I, Jankovic M, Brankovic M, Palibrk A, Rakocevic Stojanovic V. Quality of life in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies is as impaired as in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Acta Neurol Belg.* 2021 Dec;121(6):1481-1486. doi: 10.1007/s13760-020-01355-w. M22; IF – 2.5

4. Ivanovic V, Bjelica B, Palibrk A, Brankovic M, Bozovic I, Basta I, Savic A, Stojanovic VR, Kacar A. Physical and Mental Aspects of Quality of Life in Patients With Charcot-Marie-Tooth Disease Type 1A. *Front Neurol.* 2022 Mar 16;13:852150. doi: 10.3389/fneur.2022.852150. M22; IF – 3.4

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

Doktorska disertacija dr Bogdana Bjelice pod nazivom „ISPITIVANJE STEPENA ONESPOSOBLJENOSTI I KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA HEREDITARNIM NEUROPATIJAMA UZROKOVANIM MUTACIJAMA U *PMP22* GENU“ po prvi put opisuje fenotipske karakteristike odraslih bolesnika sa CMT1A i HNPP u Srbiji. Ovom studijom ispitani su simptomi CMT1A i HNPP koji su do sada bili nedovoljno istraženi, kao što su neuropatski bol, sindrom nemirnih nogu (RLS), poremećaji vestibularnog i autonomnog nervnog sistema, kao i poremećaji hoda. Pored toga, ova studija je doprinela boljem razumevanju faktora koji utiču na kvalitet života kod bolesnika sa CMT1A i HNPP. Identifikovanjem faktora na koje se može uticati, kao što su depresija, neuropatski bol i održavanje zaposlenosti, studija je značajno doprinela razumevanju važnosti simptomatske i suportivne terapije za ove bolesnike, s obzirom na to da još uvek ne postoji kauzalna terapija za ove bolesti. S obzirom na to da se malo zna o uticaju CMT i HNPP na menstrualni ciklus, trudnoću i porođaj, kao i o uticaju trudnoće i porođaja na simptome kod pacijentkinja sa CMT1A i HNPP, ova studija značajno doprinosi razumevanju ovih aspekata kod bolesnica sa ovim neuropatijama. Pored toga, rezultati bi mogli poslužiti kao dobar model za proučavanje drugih neuromišićnih bolesti.

Ova doktorska disertacija je urađena u skladu sa svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada



savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 01.07.2024.

Članovi Komisije:

Prof. dr Ivana Novaković

---

Prof. dr Zorica Stević

---

Prof. dr Milorad Vujnić

---

Mentor:

Prof. dr Vidosava Rakočević-Stojanović

---