

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/med
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/med
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 400/5-1
Podgorica, 09.03.2021. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije**

Poštovani,

U skladu sa članom 35 stav 3 i člana 55 Pravila doktorskih studija, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu pouzdanosti teme doktorske disertacije i kandidata dr med Rifata Medjedovića.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 400/5
Podgorica, 09.03.2021. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 i 55 Pravila doktorskih studija Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj dana 08-09.03.2021. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu podobnosti teme doktorske disertacije i kandidata dr med Rifata Medjedovića , broj:357 od 23.02.2021. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Ultrazvučni nalaz subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom**“ kandidata dr med Rifata Medjedovića.
3. Odluka Vijeća i Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke, dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Rifat Medjedović podnio je prijavu radnog naziva doktorske teze pod nazivom “ Ultrazvučni nalaz subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom” dana 27.11.2020. godine (Broj prijave: 1572/2).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 21.01.2021. godine imenovao je Komisiju za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata dr med Rifata Medjedovića u sastavu prof. dr Aneta Bošković, doc. dr Goran Radunović i prof. dr Žarko Dašić.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložio istraživački program doktorske teze, dana 08.02.2021. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:357 od 23.02.2021. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj dana 08-09.03.2021. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 357 od 23.02.2021. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Priloga	23.02.2021		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	357		

UNIVERZITET CRNE GORE

Obrazac D1: Ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Rifat Međedović
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	20/07
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Ultrazvučni nalaz subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom
Na engleskom jeziku	Ultrasound findings of subclinical joint and tendon inflammation in patients with systemic lupus erythematosus
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	09.03.2021.
Naučna oblast doktorske disertacije	Interna medicina, reumatologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (Studijski program medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana polaznih istraživanja i izlaganje istraživačnog programa (ciljevi i očekivani rezultati) doktorske disertacije kandidata dr Rifata Međedovića pod nazivom „Ultrazvučni nalaz subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom“ održana je 08.02.2021.godine u 11h u Sali za sastanke (maloj sali) Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore i to pred Komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none">1. prof.dr Aneta Bošković – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik komisije),2. docent dr Goran Radunović – docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, (mentor i član komisije),3. Prof.dr Žarko Dašić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, (član komisije). <p>U uvodnom dijelu dvadesetominutnog izlaganja kandidat je obrazložio temu rada, dao pregled dosadašnjih istraživanja u oblasti, predstavio metodologiju rada, pojasnio ciljeve i hipoteze istraživanja i izložio očekivane rezultate.</p> <p>Nakon izlaganja kandidata, članovi Komisije su otvorili diskusiju, postavili pitanja na koja je kandidat uspješno odgovorio.</p>	

Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidat dr Rifat Međedović uspješno odbranio polazna istraživanja i istraživački program doktorske disertacije sa ocjenom „A“. Takođe, članovi Komisije su dali komentare da su polazna istraživanja uspješno sprovedena i da su rezultati polaznih istraživanja dobra osnova za nastavak i proširenje istraživanja kroz doktorsku disertaciju. Javna odbrana je završena u 12h.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Mišićno-koštane manifestacije javljaju se kod više od 90% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL), i zajedno sa kožnim predstavljaju najčešće manifestacije bolesti. Imaju veliki uticaj na funkcijsku i radnu sposobnost bolesnika sa SEL. One mogu biti simptomatske i asimptomatske, a nekada kod blagog stepena zahvatanja kliničkim pregledom se ne mogu utvrditi ili je klinički pregled nezaključiv. Ultrazvučno (UZ) potvrđena inflamacija zglobova i tetiva je češća kod simptomatskih bolesnika (oni koji navode tegobe ili kod kojih je kliničkim pregledom potvrđeno postojanje mišićnokoštanih manifestacija), ali su dosadašnje studije pokazale da se veliki procenat UZ potvrđene inflamacije javlja i kod asimptomatskih bolesnika (subklinička inflamacija). Neprepoznata subklinička inflamacija vodi manje preciznoj procjeni aktivnosti bolesti, što može imati za posljedicu u izboru terapije i njihovom daljem praćenju, kao i ishodu. Sve to posebno dobija na značaju imajući u vidu da se glukokortikoidi i ostali imunosupresivi koriste sa velikim uspjehom u liječenju mišićnokoštanih manifestacija SEL.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. odrediti učestalost subkliničke inflamacije UZ pregledom zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL (laktovi, ručja, šake, koljena, skočni zglobovi, stopala)
2. uporediti učestalost UZ abnormalnosti subkliničke inflamacije pronađenih kod bolesnika sa SEL sa zdravim kontrolama
3. odrediti korelaciju subkliničke inflamacije sa parametrima aktivnosti bolesti (kliničkim, laboratorijskim i imunološkim – SLEDAI 2K, SE, CRP, C3, C4, anti dsDNK At)
4. odrediti korelaciju subkliničke inflamacije sa terapijskim pristupom (vrsta terapije i njihova doza - antimalarici, GK, drugi potentniji imunosupresivi)
5. odrediti korelaciju subkliničke inflamacije sa daljim napredovanjem manifestacija bolesti SEL kroz dvanaestomjesečno praćenje

Hipoteze:

1. subklinička inflamacija potvrđena UZ pregledom zglobova i tetiva (laktovi, ručja, šake, koljena, skočni zglobovi, stopala) kod bolesnika sa SEL je učestalija nego inflamacija potvrđena kliničkim pregledom ovih regija
2. subklinička inflamacija potvrđena UZ pregledom zglobova i tetiva (laktovi, ručja, šake, koljena, skočni zglobovi, stopala) kod bolesnika sa SEL je učestalija nego kod zdravih kontrola
3. postoji povezanost subkliničke inflamacije zglobova i tetiva sa parametrima aktivnosti bolesti (kliničkim, laboratorijskim i imunološkim – SLEDAI 2K, SE, CRP, C3, C4, anti dsDNK At)
4. subklinička inflamacija zglobova i tetiva se rjeđe javlja kod bolesnika sa potentnijim imunosupresivnim terapijskim pristupom (vrsta terapije i njihova doza - antimalarici, GK, drugi potentniji imunosupresivi)

5. subklinička inflamacija zglobova i tetiva može biti prediktor budućih drugih manifestacija bolesti SEL

B3. Metode i plan istraživanja

Definisanje populacije i mjesto ispitivanja:

- pacijenti oboljeli od SEL (koji su prethodno zadovoljili dovoljan broj American College of Rheumatology klasifikacionih kriterijuma za postavljanje dijagnoze SEL), koji se prate i liječe u Kliničkom Centru Crne Gore (u planu je bar 60 pacijenata)
- zdrave kontrole (u planu je bar 60 zdravih kontrola).

Dio studije - studija presjeka - određivanje učestalosti subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL ultrazvučnim pregledom.

Dio studije - prospektivno praćenje – kroz dvanaestomjesečno praćenje bolesnika utvrđivanje da li je došlo do novih kliničkih manifestacija bolesti SEL, a od momenta studije presjeka.

Poređenje rezultata istraživanja iz dva centra – u planu je da se uporede rezultati prethodno sprovedenih polaznih istraživanja na Institutu za reumatologiju Beograd sa rezultatima planiranog ispitivanja u okviru doktorske disertacije u Kliničkom centru Crne Gore.

Ispitivanje bolesnika podrazumijevaće sljedeće:

- uzimanje anamneze (subjektivne tegobe: bol i/ili bolni otok zgloba ili tetive, nemogućnost pokreta, deformacija),
- klinički pregled mišićnokoštanog sistema kod bolesnika sa SEL i evidentiranje eventualnog postojanja:
 - palpatorne bolne osjetljivosti zgloba i bolnog otoka zgloba,
 - palpatorne bolne osjetljivosti tetive i bolnog otoka tetive,
 - ograničene i bolne pokretljivosti zgloba,
 - deformiteta zglobova,
- pregled ranije istorije bolesti i ispunjavanje upitnika sa generalijama bolesnika, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti (klinički status bolesnika, laboratorijski pokazatelji zapaljenskog sindroma, laboratorijski pokazatelji i radiološke pretrage koji mogu ukazati na oštećenje unutrašnjih organa, dostupni pokazatelji imunološke aktivnosti bolesti: C3, C4, anti dsDNA At).
- računanje indeksa aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa (SLEDAI 2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SELENA SLEDAI 2K modifikacija iz 2000. godine).

Ultrazvučni pregled zglobova i tetiva bolesnika u regiji sljedećih zglobnih i tetivnih regija:

- laktova,
- ručja,
- šaka,
- koljena,
- skočnih zglobova,
- stopala.

Zbog jasne potrebe za standardizacijom patoloških nalaza, OMERACT radna grupa (Outcome Measures in Rheumatology) zadužena za ultrazvuk mišićnokoštanog sistema, definisala je patološke nalaze zglobnog izliva, sinovijske hipertrofije, tenosinovitisa, parcijalnih i kompletnih ruptura tetiva, koštanih i drugih ultrazvučnih abnormalnosti, prije svega kada su u pitanju

hronični artritis, ali i vanzglobni reumatizam. **Ultrazvučne abnormalnosti** koje ukazuju na postojanje inflamacije u regiji zglobova i tetiva (prema OMERACT inicijativi - Outcome Measures in Rheumatology formirane od strane EULAR-a – European League Against Rheumatism):

- zglobna efuzija, sinovijska hipertrofija i PD signal, njihova detekcija i semikvantitativan skoring od 0 do 3,
- tetivna efuzija, sinovijska hipertrofija i PD signal, njihova detekcija i semikvantitativan skoring od 0 do 3 (tetive sa ovojnicom), uvećanje dijametra tetive i PD signal (tetive bez ovojnice), parcijalna ili kompletna ruptura.

U cilju **ocjene pouzdanosti i validnosti sprovedenih ultrazvučnih pregleda**, u planu je da budu odrađeni paralelno kod svih bolesnika od strane 2 ljekara sa iskustvom u samostalnom radu ultrazvuka mišićnokoštanog sistema.

U cilju **ocjene senzitivnosti sprovedenih ultrazvučnih pregleda** i detektovane subkliničke inflamacije, ultrazvučni pregled zglobova i tetiva će biti sproveden i **kod zdravih kontrola**.

Ultrazvučni pregledi će se raditi na ultrazvučnom aparatu »SIEMENS ACUSON NX3 Elite«, modaliteti snimanja GS (Gray scale – siva skala) i PD (Power doppler):

- ultrazvučna sonda VF 12-4 (raspon frekvencije 4-12MHz) – laktovi i koljena,
- ultrazvučna sonda VF 16-5 (raspon frekvencije 5-16MHz) – ručja, šake, skočni zglobovi, stopala.

Statističkim metodama će biti ispitana **korelacija (povezanost)** sa:

- parametrima aktivnosti bolesti (kliničkim, laboratorijskim i imunološkim),
- prethodnim terapijskim pristupom (vrsta terapije i doza lijekova),
- eventualnim budućim manifestacijama bolesti SEL kroz dvanaestomjesečno praćenje.

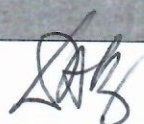

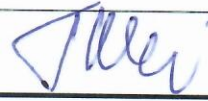
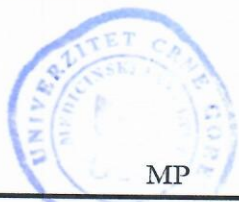
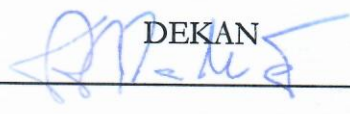
Za planirano istraživanje, ispitivanje učestalosti, poređenja učestalosti, kao i povezanosti, biće korišćene sljedeće **statističke metode**:

- metode deskriptivne statistike:
 - nominalni podaci, ordinalni podaci, numerički diskontinuirani podaci,
 - aritmetička sredina sa standardnom devijacijom,
 - medijana,
- metode analitičke statistike:
 - Pearsonov hi kvadrat test,
 - Fišerov test tačne verovatnoće nulte hipoteze,
 - neparametrijski Mann-Whitney U test nulte hipoteze,
 - McNemar-ov test,
 - kappa koeficijent slaganja 2 nezavisna ispitivača.

B4. Naučni doprinos

Očekivani naučni doprinos kroz istraživanje je da se dokaže da je ultrazvuk zglobova dijagnostička metoda sa dobrom tačnošću u utvrđivanju inflamacije zglobova i tetiva u asimptomatskih bolesnika sa SEL. Takođe, dosadašnja sprovedena istraživanja su ukazala na postojanje značajnog procenta UZ potvrđene subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL, ali je samo mali broj studija te UZ abnormalnosti uporedio sa zdravim kontrolama, ispitao povezanost subkliničke inflamacije sa prethodnim terapijskim pristupom i njenu eventualnu prediktivnu ulogu u daljem toku bolesti. Očekivani naučni doprinos se upravo ogleda u mogućem sugerisanju promjene terapijskog pristupa i predikciji ozbiljnijih manifestacija bolesti SEL.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja		
Istraživanja predložene doktorske disertacije biće sprovedena u Kliničkom centru Crne Gore, i obuhvatiće hospitalizovane bolesnike sa sistemskim eritemski lupusom i one koji se javljaju na svoje ambulantne preglede. Svi potrebni materijali i oprema su kandidatu na raspolaganju, te je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.		
Mišljenje i prijedlog komisije		
<p>Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, javnog izlaganja kandidata, i nakon diskusije, Komisija je dala pozitivnu ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata. Komisija je mišljenja da je kandidat dr Rifat Međedović demonstrirao kompetentnost za prezentovanu temu istraživanja, da ima potencijal za samostalan istraživački rad i da je prijedlog nastavka daljeg istraživanja uspješno odbranio.</p> <p>Stoga Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.</p>		
Prijedlog izmjene naslova		
Nije bilo prijedloga izmjene naslova.		
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora		
Nije bilo prijedloga promjene mentora i/ili imenovanja drugog mentora.		
Planirana odbrana doktorske disertacije		
Drugi kvartal 2022.godine. Studijska 2021/2022.godina, ljetnji semestar.		
Izdvojeno mišljenje		
Nije bilo izdvojenih mišljenja od strane prisutnih na Odbrani.		
		Ime i prezime
Napomena		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija.	<u>DA</u>	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije.	<u>DA</u>	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljene cilj i dokaže hipoteze.	<u>DA</u>	NE

Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata	
Prof.dr Aneta Bošković, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Klinički centar Crne Gore, Crna Gora	
Docent dr Goran Radunović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija	
Prof.dr Žarko Dašić, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore, Klinički centar Crne Gore, Crna Gora	
U Podgorici,	  DEKAN

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof.dr Aneta Bošković	1. kako se definiše grupa zdravih kontrola, na osnovu kojih kriterijuma se biraju?
	2. koliki je bio procenat bolesnika sa subkliničkom inflamacijom zglobova i tetiva u prikazanim sistematskim pregledima?
	3. koliki je bio procenat osoba sa ultrazvučno dokazanom inflamacijom zglobova i/ili tetiva u grupi zdravih kontrola u istraživanju Carine Ruano i saradnika?
Docent dr Goran Radunović	1.Koji je značaj ultrazvuka mišićnokoštanog sistema u dijagnostici oboljenja tetiva i zglobova kod sistemskih bolesti vezivnog tkiva?
Prof.dr Žarko Dašić	1.Koji je značaj ultrazvuka mišićnokoštanog sistema u dijagnostici oboljenja mišića, tetiva, tetivnih pripoja i zglobova?

PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	



Primjerak:	27. 11. 2020		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	1572/2		

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Rifat Međedović
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	20/07
Ime i prezime roditelja	Nijaz Međedović
Datum i mjesto rođenja	17.05.1980. Bijelo Polje, Crna Gora
Adresa prebivališta	ul. Avda Međedovića 58/38 81000 Podgorica
Telefon	+38269379471 +38267231429
E-mail	rifat.medjedovic@gmail.com rifat.medjedovic@kccg.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p>Subspecijalista reumatologije - odbranjen subspecijalistički rad iz reumatologije 10.jun 2020. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Institut za reumatologiju, Beograd; položen usmeni subspecijalistički ispit iz reumatologije 26.jan 2018. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Institut za reumatologiju, Beograd - Ocjena 5 (odličan).</p> <p>Specijalista interne medicine – položen specijalistički ispit iz interne medicine 24.jan 2014. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Klinički centar Srbije - Ocjena 5 (odličan).</p> <p>Položen stručni ispit – 15.05.2008.</p> <p>Doktor medicine – 09.mart 2007. Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore – prosječna ocjena 9.08 (devet nula osam)</p> <p>Gimnazija „Miloje Dobrašinović“ Bijelo Polje – maj 1999. srednja ocjena 5.0 (odličan)</p>
Radno iskustvo	<p>Od 2018 – saradnik u nastavi, Katedra za Internu medicinu, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore</p> <p>Od 2018. Subspecijalista reumatologije, Odjeljenje za reumatologiju, Interna klinika, Klinički centar Crne Gore</p> <p>2014-2016. Specijalista Interne medicine, Odjeljenje za reumatologiju, Interna klinika, Klinički centar Crne Gore – sve od</p>

	<p>01.12.2014.godine samostalan reumatološki rad na odjeljenju za reumatologiju, u reumatološkoj ambulanti, osteodenzitometrijskom kabinetu, kao i dnevnoj bolnici reumatologije.</p> <p>2014-2018. Sekretar Udruženja reumatologa Crne Gore</p> <p>2014. Specijalista Interne medicine, Centar za hematologiju, Interna klinika, Klinički centar Crne Gore.</p> <p>2012 - 2013. Ljekar u Turističkoj ambulanti, Zdravstvena stanica Petrovac, Dom zdravlja Budva.</p> <p>2009 - 2014. Ljekar na specijalizaciji iz Interne medicine, Interna klinika, Klinički centar Crne Gore.</p> <p>2009 - 2016. Profesor hematologije sa transfuziologijom, Interne medicine, Dermatologije, Zdrave ishrane i dijetetike u Stručnoj medicinskoj školi, Podgorica.</p> <p>Od 2009. Ljekar fudbalskog kluba “Kom”, Podgorica.</p> <p>Od 2009. Instruktor Prve pomoći u Crvenom Krstu Crne Gore.</p> <p>2008 - 2009. Klinički ljekar, Centar za hematologiju, Klinički centar Crne Gore.</p> <p>2008. Hitna medicinska pomoć, Podgorica.</p> <p>2007 - 2008. Pripravnički staž – Dom zdravlja, Podgorica.</p>
Popis radova	<ol style="list-style-type: none"> 1. “Osteoporoza – tiha bolest sa velikim posljedicama” Rifat Međedović – časopis „Medical” izdanje br.135 (Crna Gora) (avg 2020) 2. “Psorijazni artritis: sistemska bolest iz persektive reumatologa” Rifat Međedović – časopis „Medical” online izdanje br.133 (Crna Gora) (maj 2020) 3. “Differences between impact of biological therapy and impact of conventional treatment on productivity and quality of life in patients with rheumatoid arthritis” <u>M.Bogojević</u>, N.Miketić, Rifat Međedović, A.Bulatović – prihvaćen kao apstrakt na E - EULAR-u 2020 (Godišnji Evropski kongres reumatologa - elektronski), Frankfurt, Njemačka (jun 2020) 4. Usmeno izlaganje (predavanje) na temu: “MantRA – Montenegrin Attitudes towards adherence among patients with RA – rezultati istraživanja i percepcija” Rifat Međedović, N.Miketić, M.Bogojević, A.Bulatović, S.Aligrudić - na VII Reumatološkim danima, Igalo, Crna Gora (jun 2019) 5. “Patient – physician interaction as a predictor of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients” Rifat Međedović, Svetlana Aligrudić, N.Miketić, A.Bulatović, D.Kisić Tepavčević – prihvaćen kao apstrakt na EULAR-u 2019 (Godišnji Evropski kongres reumatologa), Madrid, Španija (jun 2019) 6. “Is patient – physician discordance in assessments of burden of rheumatoid arthritis a determinant of methotrexate adherence?” Ana Bulatović, N.Miketić, M.Bogojević, S.Aligrudić, Rifat Međedović – poster prezentacija na

- EULAR-u 2019 (Godišnji Evropski kongres reumatologa), Madrid, Španija (jun 2019)
7. "Iskustva Crne Gore o efikasnosti i sigurnosti korišćenja Tocilizumaba u liječenju reumatoidnog artritisa" Nataša Miketić, A.Bulatović, **Rifat Međedović**, S.Aligrudić, K.Kažić, E.Strujić, M.Bogojević – poster prezentacija na Godinjem kongresu reumatologa Srbije, Vrnjačka banja, Srbija (sept 2018)
 8. "Novo u patogenezi i liječenju psorijaznog artritisa" **Rifat Međedović** – Treći nacionalni reumatološki kongres Kosova sa međunarodnim učešćem, predavač (usmeno izlaganje) (nov 2016)
 9. "Tuberkuloza tokom terapije infliximabom – aktivacija latentne infekcije ili neželjeni događaj terapije?" **Rifat Međedović**, E.Strujić, Amela Međedović, N.Miketić, D.Pravilović Lutovac - Prague European Days of Internal Medicine (PEDIM) Conference, october 2016, Prag, Češka
 10. "Izostanak dejstva Etanercepta kod pacijenta sa odsustvom antitijela na lijek, kao i sa urednim nivoom lijeka u krvi" **Rifat Međedović**, Elvira Strujić, Amela Međedović, Nataša Miketić, Dragana Pravilović Lutovac - Prague European Days of Internal Medicine (PEDIM) Conference, october 2016, Prag, Češka
 11. "Osteoartritis – nove terapijske opcije" **Rifat Međedović** – Bilten br.5 (Stručni časopis Farmaceutске komore Crne Gore)
 12. "Imunološki profil sistemskog eritematoznog lupusa kod pacijentkinje sa nehočkinskim limfomom" **Rifat Međedović**, Nataša Miketić, Tamara Jovićević, Amela Međedović, Elvira Strujić, Dragana Pravilović Lutovac, Jovan Bubanja - 10th International Congress on Autoimmunity, april 2016, Lajpcig, Njemačka
 13. "Oktobar – mjesec reumatologije" **Rifat Međedović** – Medical izdanje br.79 (Crna Gora)
 14. „Hronična mijeloidna leukemija – bolesnik na terapiji Nilotinibom (inhibitor tirozin-kinaze druge generacije)“ **Rifat Međedović**, A.Popović, M.Dapčević, E.Zarić, K.Katana - XIV Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2013., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2013 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
 15. "Trombozna trombocitopenijska purpura kod bolesnika sa selektivnom IgA imunodeficijencijom" **Rifat Međedović** - American Austrian Foundation – Open Medical Institute (OMI) Case library 2012.
 16. "Trudnoća kao provocirajući factor na prezentaciji SLE i sekundarnog APS-a" **Rifat Međedović**, Nataša Miketić, Vesko Vujičić, Svetlana Aligrudić – Godišnji kongres reumatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, septembar 2012, Subotica, Srbija
 17. „Efikasnost i bezbjednost primjene Tocilizumaba u terapiji reumatoidnog artritisa tokom dvanaestomjesečnog praćenja“ **Rifat Međedović**, Svetlana Aligrudić, Nataša Miketić,

- Koviljka Kažić - Godišnji kongres reumatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, septembar 2011, Subotica, Srbija
18. "Maksila kao neobična lokalizacija nehoćinskog limfoma - prikaz slučaja" Đ.Krnjević, **Rifat Međedović**, A.Popović, V.Vujičić, N.Bakić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
 19. "Savremeni pristup u liječenju triholeukemije – prikaz slučaja" N.Bakić, **Rifat Međedović**, A.Popović, V.Vujičić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
 20. "Esencijalna trombocitemija i trudnoća – prikaz slučaja" A.Popović, **Rifat Međedović**, V.Vujičić, N.Bakić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
 21. „Hronična mijeloidna leukemija – prikaz slučaja“ **Rifat Međedović**, A.Popović, V.Vujičić, N.Bakić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
 22. „Holelitijaza kod pacijenata sa diabetes mellitusom“ Pocek L, **Medjedovic R** - 4th international congress of medical sciences, Sofija, Bugarska
 23. „Oralne manifestacije u vezi sa poremećajem metabolizma kalcijuma i fosfora kod bolesnica sa Turnerovim sindromom“ Grdinic Z, **Medjedovic R**, Jaredic M – International medical students research congress, Istanbul, Turska
 24. "Efekti primjene hormona rasta i estrogene terapije na funkciju jetre kod bolesnica sa Turnerovim sindromom" Jaredic M, **Medjedovic R**, Grdinic Z – International medical students research congress, Istanbul, Turska
 25. „Neuropatija kao komplikacija diabetes mellitusa“ **Medjedovic R**, Pocek L– 4-th international congress of medical sciences, Sofija, Bugarska
 26. "Povezanost između arterijske hipertenzije i poremećaja lipidnog statusa kod pacijenata sa diabetes mellitusom tip 2" **Medjedovic R**, Pocek L, Jaredic M, Grdinic Z – 5th Zagreb international medical summit, Zagreb, Hrvatska
 27. "Neoplazme i diabetes mellitus" **Medjedovic R** – 5th Zagreb international medical summit, Zagreb, Hrvatska

NASLOV PREDLOŽENE TEME

Na službenom jeziku

Ultrazvučni nalaz subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom

Na engleskom jeziku

Ultrasound findings of subclinical joint and tendon inflammation in patients with systemic lupus erythematosus

Obrazloženje teme

Mišićno-koštane manifestacije javljaju se kod više od 90% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SEL), i zajedno sa kožnim predstavljaju najčešće manifestacije bolesti (1). Imaju veliki uticaj na funkcijsku i radnu sposobnost bolesnika sa SEL (2). One mogu biti simptomatske i asimptomatske, a nekada kod blagog stepena zahvatanja kliničkim pregledom se ne mogu utvrditi ili je klinički pregled nezaključiv. Ultrazvučno (UZ) potvrđena inflamacija zglobova i tetiva je češća kod simptomatskih bolesnika (oni koji navode tegobe ili kod kojih je kliničkim pregledom potvrđeno postojanje mišićnokoštanih manifestacija), ali su dosadašnje studije pokazale da se veliki procenat UZ potvrđene inflamacije javlja i kod asimptomatskih bolesnika (subklinička inflamacija) (3). Neprepoznata subklinička inflamacija vodi manje preciznoj procjeni aktivnosti bolesti, što može imati za posljedicu u izboru terapije i njihovom daljem praćenju, kao i ishodu (4). Sve to posebno dobija na značaju imajući u vidu da se glukokortikoidi i ostali imunosupresivi koriste sa velikim uspjehom u liječenju mišićnokoštanih manifestacija SEL (5).

Pregled istraživanja

U reumatologiji ne postoji jasan konsenzus oko tehnika snimanja kojima bi se na najbolji način detektovala inflamacija zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL. U posljednjih nekoliko godina su se istraživanja na ovu temu intenzivirala, i postoji zavidan broj studija koje nam govore da se ultrazvukom može utvrditi veliki procenat subkliničkih inflamacija zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL, a to je u ranijem mnogo većem broju istraživanja dokazano kod hroničnih artritisa kao što su reumatoidni artritis (RA) i spondiloartritis (SpA). No, još uvijek UZ kao dijagnostička metoda nije uvrštena u svakodnevnu reumatološku praksu kod bolesnika sa SEL. O značajnom procentu UZ utvrđenih subkliničkih inflamacija prije svega govore 3 sistematska pregleda:

1. U sistematskom pregledu Ahmeda Zayata i saradnika, publikovanom 2016. godine, prikazano je 9 studija UZ mišićnokoštano sistema kod bolesnika sa SEL, zastupljenih u PubMedu, Embase i Cochrane Library bazama. Dobijena je velika varijabilnost u nalazu kako sinovitisa i tenosinovitisa (efuzija sa/bez sinovijskih hipertrofija, sinovitis 25-94%, tenosinovitis 28-65%), tako i u nalazu Power doppler (PD) signala. Ali je potvrđeno, da su gotovo svi bolesnici (blizu 100%) sa kliničkim simptomima i znacima zahvatanja mišićnokoštano sistema u okviru bolesti SEL imali potvrđene UZ abnormalnosti (jasna pozitivna korelacija). Takođe, jeste bila velika varijabilnost (5-49%) ali se ipak radi o velikom broju bolesnika, onih koji su asimptomatski i imali su takođe potvrđene UZ abnormalnosti. Time se u ovom sistematskom pregledu izvodi zaključak da UZ ima potencijalno veliki značaj u detekciji mišićnokoštanih manifestacija kod bolesnika sa SEL, jer se na taj način vrši detekcija istih i to u velikom procentu kod asimptomatskih bolesnika. Ono što je takođe bio zaključak da je nađena pozitivna korelacija UZ abnormalnosti sa skorovima aktivnosti bolesti i imunološkim parametrima aktivnosti bolesti, ali ta povezanost je slaba do srednja. Kada se govori o skorovima aktivnosti bolesti, tu se prije svega misli na SLEDAI skor, koji u svom kumulativnom skor uveliko ima veliki broj neuroloških i psihijatrijskih manifestacija bolesti, a mali broj bodova nose mišićnokoštane manifestacije bolesti. Postoje metodološke varijabilnosti među studijama koje mogu objasniti nedostatak konsenzusa oko UZ abnormalnosti. Time se nameće potreba za standardizacijom UZ abnormalnosti kod SEL, kao što je to donekle učinjeno u OMERACT definicijama i skorinzima kod zapaljenskih reumatizama, prije svega kod RA (6).

2. U sistematskom pregledu Caroline Lins i saradnika, publikovanom 2015. godine, prikazano je 12 studija, koje su obuhvatile ukupno 650 bolesnika sa SEL, kod kojih je rađena UZ mišićnokoštano sistema. Studije uključene u ovaj sistematski pregled su takođe pokazale veliku varijabilnost u nalazu UZ abnormalnosti. Bila je samo jedna studija koja je ispitala asimptomatske bolesnike, ali je zanimljivo da je oko 50% asimptomatskih bolesnika imalo UZ abnormalnosti potvrđene dominantno na tetivama. Zaključci ovog sistematskog pregleda su sljedeći: povezanost između UZ abnormalnosti i aktivnosti bolesti mjerenom SLEDAI indeksom kao i serološkim markerima je kontradiktorna, a iako je najveći broj UZ abnormalnosti pronađen

kod simptomatskih SEL bolesnika, znatan broj asimptomatskih bolesnika može imati takođe UZ abnormalnosti. To svakako potvrđuje da oslanjanje samo na klinički pregled može previdjeti prezentaciju aktivne zglobne inflamacije. Varijabilnost proizilazi iz nepostojanja standardizacije kako UZ abnormalnosti, tako i iz velikih inter-ispitivač odstupanja i varijabilnosti frekvencije sonde i drugih karakteristika ultrazvučnog aparata (7).

3. U **sistematskom pregledu Di Mattea i saradnika**, publikovanom 2019.godine, obuhvaćeno je 26 studija u kojima je ispitivana uloga UZ kod mišićnokoštanih manifestacija SEL, prikazanih u PubMed bazi podataka, objavljenih na engleskom jeziku. Studija je obuhvatila i simptomatske i asimptomatske bolesnike, a postoji više zaključaka ovog sistematskog pregleda. Prije svega, prikazan je veliki procenat UZ potvrđenih abnormalnosti zglobova i tetiva, kako kod simptomatskih tako i kod asimptomatskih bolesnika. Subklinička inflamacija u najvećem broju studija se javljala kod oko 30% bolesnika, takođe u velikom procentu sa PD signalom, iako u pojedinim taj procenat prelazi i preko 50%. Kod SEL osim samih zglobova i tetiva koje imaju sinovijske ovojnice, mogu biti zahvaćene i tetive bez tetivnih ovojnica i enteze. Jasno je da lupusni artritis može biti mnogo agresivniji nego što se mislilo ranije, a da nije slučaj postojanja Rhupusa (sindrom preklapanja SEL sa RA), a to se vidi i kroz više obrazaca lupusnog artritisa prikazanih u nekoliko studija. Posebno se misli na one lupusne artritise koji su erozivni, iako je ranije bio stav da su svi lupusni artritisi neerozivni. Međutim, kao i dva prethodno prikazana sistematska pregleda, i ovaj je ukazao na prednosti i mane ultrazvuka kao dijagnostičke metode mišićnokoštanih manifestacija SEL. Čini se da će od najvećeg značaja u budućim prospektivnim studijama biti da li UZ abnormalnosti mogu sugerisati na kliničke i serološke obrasce bolesti, i koliki je njihov klinički, terapijski i prognostički značaj (8).

U multicentričnoj studiji sprovedenoj u Francuskoj i to od strane **Sallioti i saradnika**, pronađen je veliki procenat UZ abnormalnosti (zglobna ili tetivna efuzija, sinovijska hipertrofija, PD signal itd), preko 80% i simptomatskih i asimptomatskih bolesnika je imalo bar jednu UZ abnormalnost u pregledanim regijama, a što je još važnije kod 44% simptomatskih bolesnika i kod 37% asimptomatskih bolesnika je bio pozitivan PD signal. Nije pronađena korelacija UZ abnormalnosti sa kliničkim SLEDAI skorom aktivnosti bolesti, ali jeste sa ultrazvučnim SLEDAI skorom (9). U studiji **Ahmeda Zayata i saradnika**, ultrazvukom je potvrđen veliki procenat inflamacije u zglobovima i tetivama, kako kod simptomatskih (68%) tako i kod asimptomatskih bolesnika (17% subkliničke inflamacije), čime je skrenuta pažnja da bi ultrazvuk mogao biti od velikog značaja ne samo kao što je ranije rečeno u izboru tretmana, već i u praćenju bolesnika i strategiji treat-to-target (terapijom do cilja) (10). U studiji **Carine Ruano i saradnika**, u kojoj su ultrazvučno poređene abnormalnosti kod simptomatskih SEL bolesnika, asimptomatskih SEL bolesnika i zdravih kontrola, takođe je potvrđen veliki procenat inflamacije u zglobovima, kako kod simptomatskih (77%) tako i kod asimptomatskih bolesnika (23%), i skrenuta je pažnja da bi power dopler signal mogao biti jedan od najznačajnijih markera inflamacije (11).

Dosadašnja literatura i mnoge studije ne pružaju dovoljno informacija o primjeni glukokortikoida i drugih imunosupresiva a vezano za ultrazvučni nalaz, obzirom da ovi lekovi imaju veliki uticaj kako na inflamatorne ćelije tako i na sekreciju serumskih citokina, a sve to može biti u vezi sa ultrazvučnim nalazom (7). Posebno, nemamo informaciju kada su u pitanju doze primijenjenih lijekova. Istina je da treba dati odgovor na pitanje, da li će preciznije utvrđivanje mišićnokoštanih manifestacija ultrazvukom biti od pomoći u praćenju terapijskog odgovora, pa čak i u predikciji daljih mišićnokoštanih ili drugih manifestacija SEL. U studiji **Mahmoud-a i saradnika** u kojoj je ispitivano praćenje terapijskog odgovora, i to klinički (broj bolnih i otečenih zglobova, VAS skala pacijenta, VAS skala lekara, SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) i BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) skorovi aktivnosti bolesti) i ultrazvučno, utvrđeno je da su najmanje senzitivni broj bolnih zglobova, VAS pacijenta i SLEDAI skor, dok su senzitivniji broj otečenih zglobova, VAS lekara, BILAG i ultrazvuk, a takođe i da su oni bili u korelaciji sa ultrazvučnim nalazom. (12) U studiji koju je sproveo **Piga i saradnici**, ispitana je prediktivna uloga ultrazvuka kod mišićnokoštanih manifestacija kod SEL. Prospektivnim

petogodišnjim praćenjem utvrđeno je da je UZ potvrđeni sinovitis nezavistan prediktor budućeg mišićnokoštanog pogoršanja, dok su BILAG skor i trajanje bolesti nezavisni prediktori pojave Jaccoud artropatije (13). Isto je sugerisano i u studiji koju je sproveo **Corzo sa saradnicima**, i još da su oni kod kojih je inicijalno UZ potvrđen sinovitis kasnije imali veću potrebu za primjenom hidroksihlorokvina i metotreksata, i češće su ih koristili (14). Ali, bez obzira na sve pomenuto, ultrazvuk je dijagnostička procedura sa dobrom pouzdanošću u detekciji zglobnih efuzija, evaluaciji integriteta tetiva i mišića, otoka mekih tkiva, i vizuelizaciji površine zglobne hrskavice/kosti. Glavna prednost ultrazvuka mišićnokoštanog sistema je zapravo u mogućnosti detekcije promjena ovih struktura ne samo kada je to klinički jasno, već i u subkliničkim stadijumima bolesti (15, 16).

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. odrediti **učestalost subkliničke inflamacije** UZ pregledom zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL (laktovi, ručja, šake, koljena, skočni zglobovi, stopala)
2. **uporediti** učestalost UZ abnormalnosti subkliničke inflamacije pronađenih kod bolesnika sa SEL **sa zdravim kontrolama**
3. odrediti korelaciju subkliničke inflamacije **sa parametrima aktivnosti bolesti** (kliničkim, laboratorijskim i imunološkim – SLEDAI 2K, SE, CRP, C3, C4, anti dsDNK At)
4. odrediti korelaciju subkliničke inflamacije **sa terapijskim pristupom** (vrsta terapije i njihova doza - antimalarici, GK, drugi potentniji imunosupresivi)
5. odrediti korelaciju subkliničke inflamacije sa daljim napredovanjem manifestacija bolesti SEL kroz **dvanaestomjesečno praćenje**

Hipoteze:

1. subklinička inflamacija potvrđena UZ pregledom zglobova i tetiva (laktovi, ručja, šake, koljena, skočni zglobovi, stopala) kod bolesnika sa SEL je **učestalija nego inflamacija potvrđena kliničkim pregledom** ovih regija
2. subklinička inflamacija potvrđena UZ pregledom zglobova i tetiva (laktovi, ručja, šake, koljena, skočni zglobovi, stopala) kod bolesnika sa SEL je **učestalija nego kod zdravih kontrola**
3. postoji **povezanost subkliničke inflamacije zglobova i tetiva sa parametrima aktivnosti bolesti** (kliničkim, laboratorijskim i imunološkim – SLEDAI 2K, SE, CRP, C3, C4, anti dsDNK At)
4. subklinička inflamacija zglobova i tetiva se **rjeđe javlja kod bolesnika sa potentnijim imunosupresivnim terapijskim pristupom** (vrsta terapije i njihova doza - antimalarici, GK, drugi potentniji imunosupresivi)
5. subklinička inflamacija zglobova i tetiva može biti **prediktor budućih drugih manifestacija bolesti SEL**

Materijali, metode i plan istraživanja

Definisanje populacije i mjesto ispitivanja:

- pacijenti oboljeli od SEL (koji su prethodno zadovoljili dovoljan broj American College of Rheumatology klasifikacionih kriterijuma za postavljanje dijagnoze SEL), koji se prate i liječe u Kliničkom Centru Crne Gore (u planu je bar 60 pacijenata)
- zdrave kontrole (u planu je bar 60 zdravih kontrola).

Dio studije - studija presjeka - određivanje učestalosti subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL ultrazvučnim pregledom.

Dio studije - prospektivno praćenje – kroz dvanaestomjesečno praćenje bolesnika utvrđivanje da li je došlo do novih kliničkih manifestacija bolesti SEL, a od momenta studije presjeka.

Poređenje rezultata istraživanja iz dva centra – u planu je da se uporede rezultati prethodno sprovedenih polaznih istraživanja na Institutu za reumatologiju Beograd sa rezultatima planiranog ispitivanja u okviru doktorske disertacije u Kliničkom centru Crne Gore.

Ispitivanje bolesnika podrazumijevaće sljedeće:

- uzimanje anamneze (subjektivne tegobe: bol i/ili bolni otok zgloba ili tetive, nemogućnost pokreta, deformacija),
- klinički pregled mišićnokoštanog sistema kod bolesnika sa SEL i evidentiranje eventualnog postojanja:
 - palpatorne bolne osjetljivosti zgloba i bolnog otoka zgloba,
 - palpatorne bolne osjetljivosti tetive i bolnog otoka tetive,
 - ograničene i bolne pokretljivosti zgloba,
 - deformiteta zglobova,
- pregled ranije istorije bolesti i ispunjavanje upitnika sa generalijama bolesnika, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima aktivnosti bolesti (klinički status bolesnika, laboratorijski pokazatelji zapaljenskog sindroma, laboratorijski pokazatelji i radiološke pretrage koji mogu ukazati na oštećenje unutrašnjih organa, dostupni pokazatelji imunološke aktivnosti bolesti: C3, C4, anti dsDNK At).
- računanje indeksa aktivnosti sistemskog eritemskog lupusa (SLEDAI 2K - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; SELENA SLEDAI 2K modifikacija iz 2000.godine).

Ultrazvučni pregled zglobova i tetiva bolesnika u regiji sljedećih zglobnih i tetivnih regija:

- laktova,
- ručja,
- šaka,
- koljena,
- skočnih zglobova,
- stopala.

Zbog jasne potrebe za standardizacijom patoloških nalaza, OMERACT radna grupa (Outcome Measures in Rheumatology) zadužena za ultrazvuk mišićnokoštanog sistema, definisala je patološke nalaze zglobnog izliva, sinovijske hipertrofije, tenosinovitisa, parcijalnih i kompletnih ruptura tetiva, koštanih i drugih ultrazvučnih abnormalnosti, prije svega kada su u pitanju hronični artritis, ali i vanzglobni reumatizam. **Ultrazvučne abnormalnosti** koje ukazuju na postojanje inflamacije u regiji zglobova i tetiva (prema OMERACT inicijativi - Outcome Measures in Rheumatology formirane od strane EULAR-a – European League Against Rheumatism):

- zglobna efuzija, sinovijska hipertrofija i PD signal, njihova detekcija i semikvantitativan skoring od 0 do 3,
- tetivna efuzija, sinovijska hipertrofija i PD signal, njihova detekcija i semikvantitativan skoring od 0 do 3 (tetive sa ovojnicom), uvećanje dijametra tetive i PD signal (tetive bez ovojnice), parcijalna ili kompletna ruptura.

U cilju **ocjene pouzdanosti i validnosti sprovedenih ultrazvučnih pregleda**, u planu je da budu odrađeni paralelno kod svih bolesnika od strane 2 ljekara sa iskustvom u samostalnom radu ultrazvuka mišićnokoštanog sistema.

U cilju **ocjene senzitivnosti sprovedenih ultrazvučnih pregleda** i detektovane subkliničke inflamacije, ultrazvučni pregled zglobova i tetiva će biti sproveden i **kod zdravih kontrola**.

Ultrazvučni pregledi će se raditi na ultrazvučnom aparatu »SIEMENS ACUSON NX3 Elite«, modaliteti snimanja GS (Gray scale – siva skala) i PD (Power doppler):

- ultrazvučna sonda VF 12-4 (raspon frekvencije 4-12MHz) – laktovi i koljena,
- ultrazvučna sonda VF 16-5 (raspon frekvencije 5-16MHz) – ručja, šake, skočni zglobovi, stopala.

Statističkim metodama će biti ispitana **korelacija (povezanost)** sa:

- parametrima aktivnosti bolesti (kliničkim, laboratorijskim i imunološkim),
- prethodnim terapijskim pristupom (vrsta terapije i doza lijekova),
- eventualnim budućim manifestacijama bolesti SEL kroz dvanaestomjesečno praćenje.

Za planirano istraživanje, ispitivanje učestalosti, poređenja učestalosti, kao i povezanosti, biće korišćene sljedeće **statističke metode**:

- metode deskriptivne statistike:
 - nominalni podaci, ordinalni podaci, numerički diskontinuirani podaci,
 - aritmetička sredina sa standardnom devijacijom,
 - medijana,
- metode analitičke statistike:
 - Pearsonov hi kvadrat test,
 - Fišerov test tačne verovatnoće nulte hipoteze,
 - neparametrijski Mann-Whitney U test nulte hipoteze,
 - McNemar-ov test,
 - kappa koeficijent slaganja 2 nezavisna ispitivača.

Napomena: svaki bolesnik prije ulaska u ispitivanje potpisaće informisani pristanak o dobrovoljnom učešću u ispitivanju.

Očekivani naučni doprinos

Očekivani naučni doprinos kroz istraživanje je da se dokaže da je ultrazvuk zglobova dijagnostička metoda sa dobrom tačnošću u utvrđivanju inflamacije zglobova i tetiva u asimptomatskih bolesnika sa SEL. Takođe, dosadašnja sprovedena istraživanja su ukazala na postojanje značajnog procenta UZ potvrđene subkliničke inflamacije zglobova i tetiva kod bolesnika sa SEL, ali je samo mali broj studija te UZ abnormalnosti uporedio sa zdravim kontrolama, ispitao povezanost subkliničke inflamacije sa prethodnim terapijskim pristupom i njenu eventualnu prediktivnu ulogu u daljem toku bolesti. Očekivani naučni doprinos se upravo ogleda u mogućem sugerisanju promjene terapijskog pristupa i predikciji ozbiljnijih manifestacija bolesti SEL.

Spisak objavljenih radova kandidata

1. "Differences between impact of biological therapy and impact of conventional treatment on productivity and quality of life in patients with rheumatoid arthritis" M.Bogojević, N.Miketić, Rifat Međedović, A.Bulatović – prihvaćen kao apstrakt na E - EULAR-u 2020 (Godišnji Evropski kongres reumatologa - elektronski), Frankfurt, Njemačka (jun 2020)
2. "Patient – physician interaction as a predictor of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients" Rifat Međedović, Svetlana Aligrudić, N.Miketić, A.Bulatović, D.Kisić Tepavčević – prihvaćen kao apstrakt na EULAR-u 2019 (Godišnji Evropski kongres reumatologa), Madrid, Španija (jun 2019)
3. "Is patient – physician discordance in assessments of burden of rheumatoid arthritis a determinant of methotrexate adherence?" Ana Bulatović, N.Miketić, M.Bogojević, S.Aligrudić, Rifat Međedović – poster prezentacija na EULAR-u 2019 (Godišnji Evropski kongres reumatologa), Madrid, Španija (jun 2019)
4. "Iskustva Crne Gore o efikasnosti i sigurnosti korišćenja Tocilizumaba u liječenju reumatoidnog artritisa" Nataša Miketić, A.Bulatović, Rifat Međedović, S.Aligrudić, K.Kažić, E.Strujić, M.Bogojević – poster prezentacija na Godinjem kongresu reumatologa Srbije, Vrnjačka banja, Srbija (sept 2018)
5. "Novo u patogenezi i liječenju psorijaznog artritisa" Rifat Međedović – Treći nacionalni reumatološki kongres Kosova sa međunarodnim učešćem, predavač (usmeno izlaganje) (nov 2016)

6. "Tuberkuloza tokom terapije infliximabom – aktivacija latentne infekcije ili neželjeni događaj terapije?" **Rifat Međedović**, E.Strujić, Amela Međedović, N.Miketić, D.Pravilović Lutovac - Prague European Days of Internal Medicine (PEDIM) Conference, october 2016, Prag, Češka
7. "Izostanak dejstva Etanercepta kod pacijenta sa odsustvom antitijela na lijek, kao i sa urednim nivoom lijeka u krvi" **Rifat Međedović**, Elvira Strujić, Amela Međedović, Nataša Miketić, Dragana Pravilović Lutovac - Prague European Days of Internal Medicine (PEDIM) Conference, october 2016, Prag, Češka
8. "Imunološki profil sistemskog eritematoznog lupusa kod pacijentkinje sa nehočkinskim limfomom" **Rifat Međedović**, Nataša Miketić, Tamara Jovičević, Amela Međedović, Elvira Strujić, Dragana Pravilović Lutovac, Jovan Bubanja - 10th International Congress on Autoimmunity, april 2016, Lajpcig, Njemačka
9. „Hronična mijeloidna leukemija – bolesnik na terapiji Nilotinibom (inhibitor tirozin-kinaze druge generacije)“ **Rifat Međedović**, A.Popović, M.Dapčević, E.Žarić, K.Katana - XIV Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2013., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2013 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
10. "Trombozna trombocitopenijska purpura kod bolesnika sa selektivnom IgA imunodeficijencijom" **Rifat Međedović** - American Austrian Foundation – Open Medical Institute (OMI) Case library 2012.
11. "Trudnoća kao provocirajući factor na prezentaciji SLE i sekundarnog APS-a" **Rifat Međedović**, Nataša Miketić, Vesko Vujičić, Svetlana Aligrudić – Godišnji kongres reumatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, septembar 2012, Subotica, Srbija
12. „Efikasnost i bezbjednost primjene Tocilizumaba u terapiji reumatoidnog artritisa tokom dvanaestomjesečnog praćenja“ **Rifat Međedović**, Svetlana Aligrudić, Nataša Miketić, Koviljka Kažić - Godišnji kongres reumatologa Srbije sa međunarodnim učešćem, septembar 2011, Subotica, Srbija
13. "Maksila kao neobična lokalizacija nehočinskog limfoma - prikaz slučaja" Đ.Krnjević, **Rifat Međedović**, A.Popović, V.Vujičić, N.Bakić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
14. "Savremeni pristup u liječenju trihroleukemije – prikaz slučaja" N.Bakić, **Rifat Međedović**, A.Popović, V.Vujičić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
15. "Esencijalna trombocitemija i trudnoća – prikaz slučaja" A.Popović, **Rifat Međedović**, V.Vujičić, N.Bakić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
16. „Hronična mijeloidna leukemija – prikaz slučaja“ **Rifat Međedović**, A.Popović, V.Vujičić, N.Bakić - XIII Kongres Društva ljekara Crne Gore sa međunarodnim učešćem maj 2009., Bečići, Crna Gora („Medicinski zapisi“, 2009 – profesionalni časopis Društva ljekara Crne Gore)
17. „Holelitijaza kod pacijenata sa diabetes mellitusom“ Pocek L, **Medjedovic R** - 4th international congress of medical sciences, Sofija, Bugarska
18. „Oralne manifestacije u vezi sa poremećajem metabolizma kalcijuma i fosfora kod bolesnica sa Turnerovim sindromom“ Grdinic Z, **Medjedovic R**, Jaredic M – International medical students research congress, Istanbul, Turska
19. "Efekti primjene hormona rasta i estrogene terapije na funkciju jetre kod bolesnica sa Turnerovim sindromom" Jaredic M, **Medjedovic R**, Grdinic Z – International medical students research congress, Istanbul, Turska
20. „Neuropatija kao komplikacija diabetes mellitusa“ **Medjedovic R**, Pocek L– 4-th international congress of medical sciences, Sofija, Bugarska


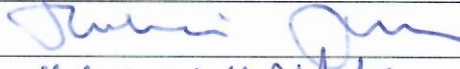

21. "Povezanost između arterijske hipertenzije i poremećaja lipidnog statusa kod pacijenata sa diabetes mellitusom tip 2" **Medjedovic R**, Pocek L, Jaredic M, Grdinic Z – 5th Zagreb international medical summit, Zagreb, Hrvatska
22. "Neoplazme i diabetes mellitus" **Medjedovic R** – 5th Zagreb international medical summit, Zagreb, Hrvatska

Popis literature

1. Zoma A. *Lupus* 2004;13:851-3
2. Drenkard Cetal. *Arthritis Care Res* 2014;66:878-887
3. Yoon H Setal. *Clin Rheumatol* 33(3):341–348
4. Ahmed S.Zayat et al.*Rheumatology* 2016; 55:485-494
5. Santiago M Betal. *Medicine (Baltimore)* 87(1):37–44
6. Ahmed S.Zayat, Md Yuzaiful Md Yusof, Richard J. Wakefield, Philip G. Conaghan et.al. The role of ultrasound in assessing musculoskeletal symptoms of systemic lupus erythematosus: a systematic literature review. *Rheumatology* 2016;55:485-494.
7. Carolina F.Lins, Mittermayer B.Santiago. Ultrasound evaluation of joints in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Eur Radiol* (2015) 25:2688–2692.
8. A Di Matteo, M Isidori, D Corradini, E Cipolletta, A McShane, R De Angelis, E Filippucci and W Grassi. Ultrasound in the assessment of musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus: state of the art and perspectives. *Lupus* (2019) 0, 1–8.
9. Salliot C, Denis A, Dernis E, Andre V, Perdriger A, Albert J-D, Mraghni SM, Griffoul-Espitalier I, Hamidou M, Le Goff B, Joulin SJ, Marhadour T, Richez C, Poursac N, Lazaro E, Rist S, Corondan A, Quinten C, Martail'e V, Val'ery A, Ducourau E. Ultrasonography and detection of subclinical joints and tendons involvements in Systemic Lupus erythematosus (SLE) patients: a cross-sectional multicenter study. *Joint Bone Spine* 2018..
10. Ahmed S. Zayat, Khaled Mahmoud, Md Yuzaiful Md Yusof, Sandeep Mukherjee, Maria-Antoinetta D'Agostino, Elizabeth M. A. Hensor, Richard J. Wakefield, Philip G. Conaghan, Christopher J. Edwards, Paul Emery and Edward M. Vital. Defining inflammatory musculoskeletal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2019;58:304-312.
11. Carina A Ruano, Rui Malheiro, João F Oliveira, Sofia Pinheiro, Luís S Vieira, Maria Francisca Moraes-Fonte. Ultrasound detects subclinical joint inflammation in the hands and wrists of patients with systemic lupus erythematosus without musculoskeletal symptoms. *Lupus Science & Medicine* 2017;3:e000184.
12. Khaled Mahmoud, Ahmed S. Zayat, Yuzaiful Yusof, Elizabeth Hensor, Philip G. Conaghan, Paul Emery, Edward M. Vital. Responsiveness of clinical and ultrasound outcome measures in musculoskeletal systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2019;58:1353-1360.
13. Piga M, Gabba A, Congia M, Figus F, Cauli A, Mathieu A. Predictors of musculoskeletal flares and Jaccoud's arthropathy in patients with systemic lupus erythematosus:A 5-year prospective study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):217-224.
14. P Corzo, TC Salman-Monte, V Torrente-Segarra, L Polino, S Mojal, J Carbonell-Abello. Joint ultrasound baseline abnormalities predict a specific long-term clinical outcome in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* (2016) 0, 1–5.
15. Kaya A et al. *Rheumatol Int* 33(4):899–901.
16. Kaya A et al. *Clin Rheumatol* 32(8):1155–1160.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Docent dr.Goran Radunović	
Drugi mentor	Prof.dr Marina Ratković	
Doktorand	Dr Rifat Međedović	

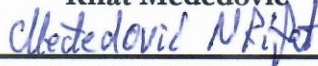
IZJAVA

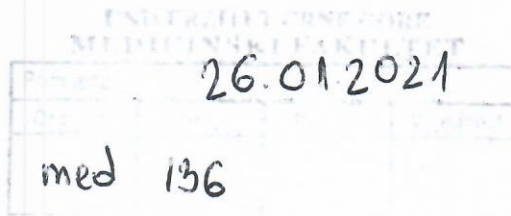
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U (navesti grad),
(navesti datum)

Ime i prezime doktoranda

Rifat Međedović





Na osnovu člana 32 stav 1 tačka 14 Statuta Univerziteta Crne Gore, u vezi sa članom 34 Pravila doktorskih studija, Senat Univerziteta Crne Gore, u postupku razmatranja prijedloga Vijeća Medicinskog fakulteta i na prijedlog Centra za doktorske studije, na sjednici održanoj 21.01.2021. godine, donio je sljedeću

ODLUKU

I

Imenuje se Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata Rifata Međedovića, u sastavu:

1. Dr Aneta Bošković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore
2. Dr Goran Radunović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Dr Žarko Dašić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore

II

Zadatak Komisije je da, u roku od 45 dana od dana javnog izlaganja studenta podnese Vijeću Medicinskog i Senatu izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske teze i kandidata.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

Broj: 03-73/1

Podgorica, 21.01.2021. godine



PREDSJEDNIK SENATA

Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

20/02

Na osnovu člana 165 stava 1 Zakona o opštem upravnom postupku ("Službeni list RCG", broj 60/03.), člana 115 stava 2 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", broj 44/14.) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Međedović Nijaz Rifat, izdaje se

UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Međedović Nijaz Rifat**, rođen **17-05-1980** godine u mjestu **Bijelo Polje**, opština **Bijelo Polje**, Republika **Crna Gora**, upisan je studijske **2007/2008** godine, u **I** godinu studija, kao student koji se **samofinansira na doktorske akademske studije**, studijski program **MEDICINA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET - Podgorica Univerziteta Crne Gore** u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180 ECTS** kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"B"	(vrlodobar)	10.00
4.	2	OSNOVI ČELIJSKE BIOLOGIJE	"A"	(odličan)	10.00
5.	2	OSNOVI IMUNOLOGIJE	"A"	(odličan)	10.00

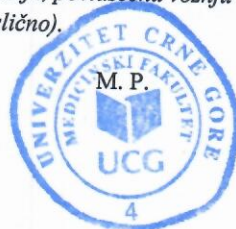
Zaključno sa rednim brojem **5**.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita "A" (**9.80**)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **50.00** ili **83.33%**
- indeks uspjeha **8.17**.

Uvjerenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).

Broj:
Podgorica, 09.03.2021 godine



SEKRETAR
[Signature]