

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16-GK, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ Studija praćenja kliničkih karakteristika, toka, onesposobljenosti, kvaliteta života i psiholoških poteškoća kod dece i adolescenata sa migrenom“**

kandidata dr Gordane Kovačević, zaposlene u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „dr Vukan Čupić“ u Beogradu. Mentor ove teze je Prof. dr Jasna Jančić, vanredni profesor na Katedri neurologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Jasna Zidverc Trajković, vanredni profesor, Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Dimitrije Nikolić, vanredni profesor, Univerzitetska dečija klinika, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
3. Dr sci. med. Saša Radovanović, Naučni savetnik, Institut za medicinska istraživanja, Univerzitet u Beogradu.

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 Gordane Kovačević napisana je na ukupno 139 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 35 tabela, tri grafikona i dve slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

**Uvodni deo** je napisan na 43 strane. Navedeni su epidemiološki podaci vezani za incidenciju i prevalenciju migrene kao i glavobolja uopšte, kako u populaciji odraslih osoba tako i kod dece i adolescenata. Smatra se da je migrena bolest sa složenim poligenim nasleđivanjem u čijem nastanku važnu ulogu imaju faktori rizika iz spoljašnje sredine. U radu su prikazani mogući neuronalni i vaskularni mehanizmi koji dovode do pojave migrene. Takođe je detaljno objašnjen fenomen kortikalne šireće depresije za koji se smatra da stoji u osnovi migrene sa aurom. U radu je navedena i važeća međunarodna klasifikacija glavobolja, objašnjena klinička slika i precipitujući faktori za pojavu migrene. Takođe, precizno su prikazani dijagnostički kriterijuni za dijagnozu migrene, i istaknut značaj laboratorijskih, neurofizioloških i neuroradioloških ispitivanja. Navedena je i diferencijalna dijagnoza u odnosu na druge primarne glavobolje kao i na sekundarne uzroke glavobolja u dečjem uzrastu. Na adekvatan i pregledan način su prikazane mogućnosti akutnog i profilaktičkog lečenja migrene. U radu su, takođe, opisane moguće komplikacije migrene, prediktori lošeg ishoda kao i udružena komorbidna stanja.

Prikazan je i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života povezan sa zdravljem uopšte i na kvalitet života povezan sa migrenom. Kod pacijenata sa migrenom, subjektivni doživljaj glavobolje i odsustvo kliničkih pokazatelja bolesti ostavljaju lekara bez objektivnog standarda za praćenje uticaja glavobolje na život pacijenta. Korišćenje upitnika i skorova daje mogućnost praćenja efekata terapije, funkcionalnog statusa i kvaliteta života obolelih kako u toku tako i između migrenskih ataka.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od određivanja učestalosti i distribucije osnovnih demografskih i kliničkih parametara kod dece i adolescenata sa migrenom. Takođe, ciljevima je obuhvaćeno i utvrđivanje povezanosti relevantnih varijabli bolesti (učestalost glavobolja, težina napada i toka) sa onesposobljenošću i kvalitetom života. Kao cilj rada navedeno je i utvrđivanje nivoa anksioznih i depresivnih simptoma i poteškoća u ponašanju kod dece sa migrenom kao i validacija upitnika PedMIDAS na srpskom jeziku za procenu onesposobljenosti usled migrene..

U poglavlju **Ispitanici i metode** je navedeno da se radi o studiji praćenja. Ispitanici su dijagnostikovani u tri centra u Beogradu: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „dr Vukan Čupić“, Univerzitetaska dečja klinika i Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 01.10.2015. godine do 31.09.2017. godine. U ovom poglavlju su precizno navedeni kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi

za isključenje iz studije. Protokol ispitivanja podrazumevao je prikupljanje osnovnih podataka o bolesniku i karakteristikama bolesti kao i prikupljanje podataka o onesposobljenosti dece sa migrenom, kvalitetu života i psihološkim poteškoćama. U istraživanju su korišćeni sledeći izvori podataka: medicinska dokumentacija, neurološki pregled i odgovarajući upitnici. Kod svakog ispitanika su pri prvom pregledu uzeti osnovni demografski podaci, kao i podaci o kliničkim karakteristikama bolesti i terapijskom postupku. Za prikupljanje demografskih i kliničkih podataka korišćen je strukturisani upitnik koji je razvijen za ovo istraživanje.

Primenom odgovarajućih jezički i kulturološki adaptiranih upitnika za naše govorno područje je učinjena procena onesposobljenosti, kvaliteta života, simptoma anksioznosti i depresivnosti, potom je izvršena korelacija sa demografskim i kliničkim karakteristikama bolesti. Onesposobljenost je procenjivana upitnikom za procenu onesposobljenosti usled pedijatrijske migrene (PedMIDAS). To je upitnik koji ima šest pitanja koje se odnose na nivo onesposobljenosti, odnosno nemogućnost učestvovanja u aktivnostima usled pedijatrijske migrene. Kvalitet života procenjivan je upitnikom KIDSCREEN-52 za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata. Revidirana skala za anksioznost i depresiju dece (Revised Children's Anxiety and Depression Scale - RCADS) je korišćena da bi se procenili anksiozni i depresivni simptomi. Oba upitnika imaju verziju za decu i roditelje/staratelje deteta. Nisonger upitnik za procenu ponašanja dece urednog razvoja je korišćen da bi se procenili simptomi poremećaja ponašanja i hiperkinetskog poremećaja, a popunjavaju ga samo roditelji. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu kao i od Etičkih odbora klinika u kojima je sprovedeno ispitivanje. Za sve ispitanike koji su uključeni u istraživanje dobijena je pismena saglasnost roditelja/staratelja/.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani, sistematično i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati, što je i prikazano u *35 tabela i tri grafikona*.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz relevantnih 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 462 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

U studiju je uključeno 52 ispitanika. Ukupno je bilo 24 (46,2%) ispitanika muškog i 28 (53,8%) ženskog pola. Prosečan uzrast prilikom uključanja u studiju iznosio je 12,49 godina i kretao se u rasponu od 7,5 do 17,5 godina. Pozitivna porodična anamneza o postojanju migrene registrovana je kod 35 ispitanika (67,3%). Većina ispitanika, njih 36 (69,3%) su imali migrenu bez aure. Od 16 (30,8%) ispitanika koji su imali migrenu sa aurom, polovina je imala izolovanu vizuelnu auru (50%) dok je kod sedmoro (43,7%) dece vizuelna aura bila udružena sa senzitivnom, motornom aurom ili dizatrijom (jednim ili više drugih tipova aure). Tokom perioda praćenja od šest meseci dvoje ispitanika muškog pola nije došlo na planiranu posetu, te su rezultati skorova upitnika bili dostupni za 50 ispitanika.

Rezultati analize povezanost demografskih i kliničkih parametara sa PedMIDAS skorom pokazali su da skor ne korelira sa polom, godinama starosti, uspehom u školi, uzrastom početka migrene, dužinom trajanja migrene, tipom migrene, kao ni komorbidnim stanjem, što znači da je sam skor nezavistan od ovih varijabli i poželjna je karakteristika merenja. PedMIDAS skor korelira značajno samo sa brojem glavobolja u poslednjih mesec dana i ova povezanost je visoka i klinički značajna, a ukazuje da je skor veći ukoliko su učestalije glavobolje i obrnuto, što ukazuje na adekvatnu konvergentnu validnost merenja.

Analiza kvaliteta života, procenjena KIDSCREEN upitnikom ukazuje da je kvalitet života bio značajno lošiji kod adolescenata nego dece mlađeg uzrasta u poređenju sa vršnjacima iz opšte populacije. Naime, kod dece sa migrenom registrovano je postojanje značajnih teškoća samo u fizičkim aktivnostima, ali uz značajno viši nivo samostalnosti, podrške i odnosa sa roditeljima u odnosu na decu istog uzrasta iz opšte populacije. Nasuprot tome, kod adolescenata sa migrenom utvrđena je narušenost više domena kvaliteta života u odnosu na opštu populaciju istog uzrasta, pre svega domen fizičkog, psihološkog i socijalnog funkcionisanja.

Prema ovom istraživanju, oko četvrtina dece je imala u barem jednom trenutku praćenja klinički značajne anksiozne, depresivne, simptome poremećaja ponašanja i/ili simptome hiperkinetskog poremećaja. Međutim, ako se analizira raspodela u periodu praćenja i pojava klinički značajnih simptoma u barem dva vremena, samo je oko 8% ispitanika je imalo klinički značajne anksiozne simptome i isto toliko depresivne simptome, a oko 4% značajne poteškoće u ponašanju ili simptome hiperkinetskog poremećaja. Ovaj poslednji rezultat se može uzeti kao relevantan pokazatelj prevalentnosti ispitivanih psihopatoloških simptoma kod dece sa migrenom u našoj sredini, ali je za pravilnu procenu neophodna i klinička evaluacija.

Učestalost glavobolja je bila jedini konzistentni faktor koji je u značajnoj meri uticao na onesposobljenost, kvalitet života kao i psihološke poteškoće kod naših ispitanika.

Tokom šestomesečnog praćenja je utvrđeno poboljšanje onesposobljenosti, kvaliteta života kao i simptoma anksioznosti i depresivnosti. Ovo poboljšanje se delimično može objasniti čestim posetama lekaru, boljoj informisanosti i edukaciji dece i njihovih roditelja o prirodi bolesti, izbegavanju provocirajućih faktora i mogućim modalitetima lečenja.

Ukupno je 35 (67,3%) ispitanika imalo profilaktičku terapiju migrene, od toga 34 (65,4%) je bilo na profilaksi magnezijumom. Prema rezultatima ovog istraživanja, profilaksa migrene magnezijumom je dovela do smanjenja onesposobljenosti i poboljšanja kvaliteta života, ali tek nakon šest meseci lečenja.

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

Analiza onesposobljenosti usled migrene, merena PedMIDAS upitnikom, pokazala je da pri inicijalnoj proceni oko 60% dece nije imalo onesposobljenost ili je ona bila blagog ili lakog stepena. Kod preostalih, po 13,5% dece i adolescenata odvojeno, registrovana je umerena, odnosno teška onesposobljenost. Značajno veća učestalost teže onesposobljenosti kod ispitanika u poređenju sa rezultatima drugih autora (Laranjeira 2009; Ferracini 2014) se može objasniti činjenicom da je ispitivanje sprovedeno u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u koje se upućuju najteži bolesnici, koji su često refraktorni na terapiju.

Simptomi anksioznosti i depresivnosti kao i simptomi poremećaja ponašanja i hiperkinetskog poremećaja bili su značajno klinički povezani, što je inače karakteristika koje se ne sreće samo kod migrene (Merikangas 1990; Breslau 1991) već i u zdravoj populaciji i drugim poremećajima (McWilliams 2004). U našoj grupi ispitanika je ukupno 10% dece imalo udružene simptome od najmanje dva poremećaja, što je slično rezultatima drugih autora (Oh 2014). U studiji Bresloua i saradnika, registrovano je da je čak 30% odraslih osoba sa migrenom imalo udružene simptome anksioznosti i depresivnosti. Dokazano je da postojanje udruženosti i komorbiditeta različitih psihopatoloških stanja u značajnoj meri pogoršava kvalitet života i utiče na onesposobljenost usled migrene (Lanteri-Minet 2005).

Anksiozni i/ili depresivni simptomi bili su izraženiji u slučaju učestalijih glavobolja i obrnuto, što je predstavljalo klinički relevantan nalaz i u skladu je sa istraživanjima drugih autora (Zwart 2002). Suprotno nalazima Arrude i saradnika, u našoj studiji nije utvđena

povezanost učestalosti glavobolja sa simptomima poremećaja ponašanja i hiperkinetskog poremećaja.

Deca i adolescenti sa anksioznim i depresivnim simptomima su prema rezultatima disertacije, imala lošiji kvalitet života u poređenju sa grupom dece koja nisu ispoljila ove poremećaje. Negativan uticaj anksioznosti i depresivnosti na kvalitet života kod migrene dokumentovan je i u publikovanim studijama (Chu 2018). U studiji Engrstroma i sar. pokazano je da su deca sa glavoboljom ispoljavala više somatskih tegoba, lošije zadovoljstvo sobom, bila anksioznija i manje komunikativna u poređenju sa zdravim vršnjacima.

U istraživanju je uočeno da postoje izvesne razlike u stepenu slaganja samo-procene i procene od strane roditelja vezano za pojedine domene kvaliteta života kao i za procenu anksioznih i depresivnih simptoma. Slični rezultati su dokumentovani i kod nekih drugih hroničnih bolesti, kao što su, recimo, astma (Rockhill 2007) ili epilepsija (Stevanović 2012).

Profilaktička primena magnezijuma kod naših bolesnika dovela je do značajnog smanjenja učestalosti migrenskih napada, kao i stepena onesposobljenosti i poboljšanja pojedinih domena kvaliteta života, ali je to poboljšanje bilo klinički značajno tek nakon šest meseci lečenja, što je u skladu sa rezultatima drugih autora (Castelli 1993; Wang 2003; Gallelli 2014). U otvorenoj studiji praćenja koja je obuhvatila 40 dece sa migrenom i različitim epizodičnim sindromima utvrđeno je da je profilaktička primena magnezijuma dovela do značajne redukcije intenziteta bola kao i učestalosti migrenskih glavobolja (Castelli 1993). Wang i saradnici su sprovedli randomizovanu, dvostruko-slepu kontrolisanu studiju praćenja efekata magnezijum oksida kod 86 dece uzrasta od tri do 17 godina sa umerenom do teškom migrenskom glavoboljom. Rezultati studije su pokazali značajnu redukciju učestalosti glavobolja kod dece lečene magnezijumom (Wang 2003). Poslednja studija sprovedena je na uzorku od 160 dece sa migrenom uzrasta od pet do 16 godina koja su lečena paracetamolom ili ibuprofenom sa ili bez profilaktičke primene magnezijuma (Gallelli 2014). Rezultati ove, kao i prethodnih studija, pokazali su da je primena magnezijuma imala značajan pozitivan efekat na smanjenje intenziteta bola i učestalosti migrenskih glavobolja.

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

O naučnom kvalitetu ove doktorske disertacije govori i rad u publikaciji u vrhunskom međunarodnom časopisu (kategorije M23):

Kovacevic G, Stevanovic D, Bogicevic D, Nikolic D, Ostojic S, Tadic BV, Nikolic B, Bosiocic I, Ivancevic N, Jovanovic K, Samardzic J, Jancic J. **A 6-month follow-up of disability, quality of life, and depressive and anxiety symptoms in pediatric migraine with magnesium prophylaxis.** Magnes Res 2017; 30:133-141.

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

Doktorska disertacija „**Studija praćenja kliničkih karakteristika, toka, onesposobljenosti, kvaliteta života i psiholoških poteškoća kod dece i adolescenata sa migrenom**“ mr sci. med. Dr Gordane Kovačević je napisana odgovarajućom metodologijom, dobijeni rezultati istraživanja su originalni, a svi postavljeni ciljevi su ostvareni u potpunosti.

Značajan doprinos ovog istraživanja predstavlja činjenica da su podaci dobijeni u studiji praćenja. Disertacija predstavlja originalan naučni doprinos u utvrđivanju demografskih i kliničkih karakteristika bolesti u našoj sredini, stepena onesposobljenosti, kvaliteta života obolele dece i udruženih psihopatoloških poteškoća. Utvrđivanjem kvaliteta života obolelih i njihovim poređenjem sa rezultatima drugih studija dobijaju se važna saznanja o poteškoćama sa kojima se deca i adolescenti sa migrenom suočavaju kao i specifičnostima vezanim za uticaj migrene na različite aspekte svakodnevnog funkcionisanja kod naših bolesnika. Ova saznanja su od ogromnog značaja za definisanje strategija za poboljšanje kvaliteta života obolelih.

O naučnom doprinosu doktorske disertacije govori i rad koji je publikovan u vrhunskom međunarodnom časopisu, u kojem je kandidat prvi autor.

Na osnovu svega navedenog, komisija jednoglasno zaključuje da po svom sadržaju i formi disertacija „**Studija praćenja kliničkih karakteristika, toka, onesposobljenosti, kvaliteta života i psiholoških poteškoća kod dece i adolescenata sa migrenom**“ ispunjava sve kriterijume dobro napisanog doktorskog rada i predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sci. med. dr Gordane Kovačević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.06.2018.g.

**Članovi komisije:**

---

Prof. dr Jasna Zidverc Trajković

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

---

Prof. dr Dimitrije Nikolić

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

---

N.Sav. dr Saša Radovanović

Institut za medicinska istraživanja Univerziteta u Beogradu

**Mentor**

---

Prof. dr Jasna Jančić

Medicinski fakultet

Univerziteta u Beogradu