

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 20.05.2021. godine, broj 9700/14-BN, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom”

kandidat dr Blažo Nikolić, zaposlen u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu.

Mentor je prof. dr Jasna Jančić, komentror je prof. dr Janko Samardžić

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Jelena Drulović, redovni profesor, neurologija, Klinika za neurologiju, UKCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Šarlota Mesaroš, vanredni profesor, neurologija, Klinika za neurologiju, UKCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Evica Dinčić, redovni profesor, neurologija, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane 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 Blaža Nikolića napisana je na ukupno 94 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 16 tabela, 8 slika, 4 grafikona i 1 shema. Doktorska

disertacija sadrži podatke o komisiji, sažetak na srpskom i engleskom jeziku, spisak skraćenica, biografiju kandidata, izjave o autorstvu, istovetnosti i korišćenju.

U poglavlju **UVOD** je kroz najvažnije segmente definisano šta je to dečja i adolescentna multipla skleroza. U uvodu se čitalac upoznaje sa istorijatom multiple skleroze i dečje i adolescentne multiple skleroze, odnosno evolucijom ovog oboljenja kroz najvažnije godine u istorijatu. Potom su detaljno prikazane najvažnije aktuelne epidemiološke determinante i epidemiološka situaciju vezana za incidenciju i prevalenciju ovog retkog oboljenja u svetu. O etiologiji, patofiziologiji i imunopatogenezi, kao i patohistološkim nalazima oboljenja se detaljno, ali koncizno upoznajemo. Posle saznanja o svim poznatim faktorima i načinu koji doprinose nastanku oboljenja, poseban osvrt je na novoj podeli, kliničkoj slici, simptomima i znaci bolesti i detaljno su prikazane parakliničke karakteristike dečje i adolescentne multiple skleroze, što su i ciljevi ovog istraživanja. Takođe su koncizno navedeni i dijagnostički kriterijumi i diferencijalna dijagnoza ovog oboljenja. Poseban osvrt je dat i na još jedan od ciljeva, tj. na aktuelne terapijske mogućnosti u svetu kod obolelih od multiple skleroze i dečje i adolescentne multiple skleroze, kao i na terapiju u fazi ispitivanja. Prognoza bolesti i biomarkeri su prikazani koncizno.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA su jasno i precizno definisani i iskazani su kroz sedam ciljeva: 1) Definisanje kohorte pacijenata sa dijagnozom multiple skleroze kod dece i adolescenata do 18. godine života, 2) Ispitivanje uticaja epidemioloških i dijagnostičkih parametara na stepen onesposobljenosti, korišćenjem Standardizovane Kurtzkeove proširene skale stepena invaliditeta (EDSS), 3) Ispitivanje povezanosti neuroimunoloških likvorskih nalaza i rezultata neuroslikanja sa kliničkom progresijom bolesti, 4) Ispitivanje povezanosti parametara vizuelnih evociranih potencijala sa kliničkim parametrima i evaluacija značaja ove metode za postavljanje dijagnoze, 5) Ispitivanje povezanosti patoloških promena na magnetnoj rezonanci mozga sa kliničkim i parakliničkim kriterijumima u cilju utrdivanja patomorfološkog i patofiziološkog supstrata multiple skleroze razvojnog doba, 6) Dvogodišnje praćenje primenjenih terapijskih modaliteta i utrdivanje uticaja imunomodulatorne terapije na stepen onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja, 7) Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti primene različitih modaliteta imunomodulatorne terapije u cilju utrdivanja specifičnosti imunobiološke osnove i restorativnog kapaciteta kod dece i adolescenata sa multiplom skerozom.

U poglavlju **MATERIJAL I METODE** navedeno je da je istraživanje urađeno na Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu. U istraživanje je uključeno 54 bolesnika iz Kliničkog registra obolelih od dečje i adolescentne multiple skleroze, koji ispunjavaju kriterijume za ovu dijagnozu. Starosne granica je definisana i bila je početak bolesti pre 18. godine života. Podaci koji su obrađivani tokom ovog istraživanja prikupljeni su iz ambulantnih kartona i istorija bolesti obolelih. Oboleli koji nisu ispunjavali dijagnostičke kriterijume Internacionalne studijske grupe za multiplu sklerozu kod dece i adolescenata iz 2007. godine, a potom revidirani kriterijume iz 2013. godine, nisu uključeni u ovo istraživanje. Podaci su prikupljeni za period od 1. januara 2012. godine do 31. decembra 2018. godine. Za procenu neurološke onesposobljenosti korišćena je skala proširene neurološke onesposobljenosti (EDSS – eng. Expanded disability status scale). Detaljno su prikupljeni i analizirani podaci vezani za: pol, starost pacijenta i simptome na početku bolesti, interval između prvog i drugog napada bolesti, ukupan broj recidiva tokom praćenja, klinički tok bolesti, ličnu i porodičnu anamnezu, prisustvo drugih pridruženih oboljenja, autoimunih bolesti i epilepsije, telesnu visinu, telesnu masu, indeks telesne mase. Takođe su analizirani nalazi magnetne rezonance mozga i cervikalne kičmene moždine, kao i prisustvo oligoklonskih traka u likvoru i nalazi vizuelnih, auditivnih i somatosenzornih evociranih potencijala. Detaljno je opisan postupak vizuelnih, auditivnih i somatosenzornih evociranih potencijala. Prikupljeni su i podaci o lečenju relapsa bolesti i primenjenoj imunomodulatornoj terapiji i neželjenim efektima terapije. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije (prema revidiranoj verziji iz 1983. godine) i u skladu sa pravilima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Sprovedenje istraživanja je odobreno 3. 5. 2018. godine od strane Etičkog odbora Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu broj 21-3312.

U poglavlju **REZULTATI** detaljno su opisani i jasno predstavljeni dobijeni rezultati kroz sledeće sistematične celine:

- Rezultati demografskih karakteristika
- Analiza kliničkog toka i simptoma
- Rezultati dijagnostičkih postupka
- Rezultati vizuelnih evociranih potencijala

- Analiza somatosenzornih evociranih potencijala
- Analiza auditivnih evociranih potencijala
- Rezultati terapije

Dobijeni rezultati su prikazani tekstualno, grafički i putem slika.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na jasan, pregledan i sveobuhvatan način izneo potencijalna objašnjenja i značaje svog istraživanja, povezujući i upoređujući ih sa rezultatima drugih međunarodno publikovanih istraživanja.

U poglavlju **ZAKLJUČCI** navedeni su najvažniji zaključci koji su proistekli iz rezultata rada, a koji su u skladu sa navedenim ciljevima istraživanja.

Korišćena **LITERATURA** sadrži spisak od 322 reference.

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 „Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom”, autora dr Blaža Nikolića, konstatujemo da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 6 %. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, nastavnih i istraživačkih zvanja, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi i sličnih opštih mesta i podataka, opšte poznatih naziva testova primenjenih u disertaciji, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C. Kratak opis postignutih rezultata

U ovom istraživanju su veoma detaljno prikazani demografski, klinički, paraklinički podaci kao i primenjeni terapijski modaliteti kod bolesnika sa dečjom i adolescentnom multiplom sklerozom (PedMS).

Procenjen je neurološki stepen onesposobljenosti pomoću EDSS skale na početku bolesti i na kraju praćenja. PedMS pacijenti koji su imali motorni deficit statistički su imali značajno veći EDSS. Takođe, veći stepen neurološke onesposobljenosti je statistički značajno češće javljao kod PedMS pacijenata sa kliničkom slikom sa simptomima moždanog stabla. Međutim, nije utvrđena statistički značajna povezanost između zaostalog vizuelnog deficita, cerebelarnog deficita i zaostalog deficita senzibiliteta i EDSS. Raniji početak bolesti, pre 12. godine života nije statistički značajno bio povezan sa većim stepenom neurološke onesposobljenosti, kao ni sa većim brojem relapsa bolesti.

Infratentorijalne promene na magnetnoj rezonanci (MR) su se javljale kod 77,8% PedMS pacijenata. Međutim, nije utvrđena statistički značajna povezanost između simptoma moždanog stabla i infratentorijalnih promena na MR endokranijuma. Deca i adolescenti koji su imali optički neuritis su imali statistički značajno češće imali promene na optikusima na MR endokranijuma.

Istraživanje je pokazalo da su patološki izmenjeni vizuelni evocirani potencijali (VEP) na početku bolesti registrovani kod 76,9% PedMS pacijenata, kao i da je 42,3% pacijenata imalo klinički „neme” lezije, odnosno da su imali patološki izmenjene VEP, a nisu imali kliničku sliku optičkog neuritisa. Rezultati VEP koji su poređeni između pacijenata sa PedMS i zdravih kontrola za svako oko posebno, kao i za oba oka (monokularno i binokularno), pokazali su statistički značajnu razliku za levo i za desno oko za N75 latencije, P100 latencije i N1P1 amplitude u odnosu na zdrave kontrole. Rezultati su pokazali negativnu korelaciju između N1P1 amplitude VEP i kasnijeg zaostalog vizuelnog deficita.

Imunomodulatorna terapija je primenjena 25,9% pacijenata, od toga stacionaran, nepromenjen EDSS je zabeležen kod svih pacijenata na imunomodulatornoj terapiji, osim kod 2 pacijenta na terapiji fingolimodom koji su pokazali regresiju neurološke onesposobljenosti. Svi pacijenti su imali blaga neželjena dejstva imunomodulatorne terapije i nijedan pacijent nije imao ozbiljna neželjena dejstva terapije.

D. Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Tema doktorske disertacije bila je ispitivanje mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom i njen značaj leži u činjenici da je to prvo istraživanje – u Srbiji i zemljama Zapadnog Balkana –

kliničkih, parakliničkih i terapijskih modaliteta kod dece i adolescenata sa ovom veoma retkom bolešću. Prednost ovog istraživanja jeste činjenica da je jedno od vrlo retkih istraživanja sprovedenih isključivo u populaciji dece i adolescenata do 18 godina, kao i u vremenu posle uvođenja dijagnostičkih kriterijuma za PedMS (Krupp et al, 2007; Krupp et al, 2013).

Rezultati ove disertacije su najvećim delom potvrdili prethodno publikovane podatke o demografskim karakteristikama bolesnika. Odnos polova je pokazao češće oboljevanje ženskog pola, dok je u grupi sa ranim početkom bolesti odnos polova bio 1:1, što je slično sa rezultatima ostalih evropskih studija (Renoux et al, 2007). Najčešći početak bolesti je bio u 16-oj godini života, što je odgovara drugim studijama koje su prijavile prosečan početak bolesti od 13 do 16,5 godina (Krajnc et al, 2018; Langille et al, 2016; Yilmaz et al, 2017). Međutim, u ovom istraživanju je češći početak bolesti kod dece mlađe od 10 godina (5,56%), što se razlikuje u odnosu na druge studije koje su prijavile samo do 1% ovih pacijenata (Boiko et al, 2016). Inicijalni simptomi bolesti su u najvećem broju slučajeva bili posledica optičkog neuritisa (ON) 37% i senzitivnih simptoma kod 31,5%, dok je a 3,7% pacijenata je imalo gubitak sluha kao inicijalni simptom, što je ranije prijavljeno u samo jednom slučaju kod dece i adolescenata (Rodriguez-Casero et al, 2005). Rezultati ove disertacije su takođe prijavili da se migrena javlja kod 7,4% PedS pacijenata; međutim, ne postoje rezultati drugih studija kod dece i adolescenata sa kojim bi mogli da se uporede ovi rezultati.

Tok bolesti je bio relapsno remitentan (RR), što je konzistentno sa većinom prethodnih publikacija. Međutim, u studiji Renu (*Renoux*) i saradnika prijavljeno je 2,3% dece i adolescenata sa primarno progresivnim tokom bolesti (Renoux et al, 2007). PedMS pacijenti su prosečno imali 3,3 relapsa/ataka/egzacerbacija bolesti, što je nešto veći broj relapse bolesti nego u drugim studijama (Krajnc et al, 2018, Huppke et al, 2014). Srednje vreme do drugog relapsa bolesti iznosilo je 13,1 (raspon od 1 do 90) mesec, što je slično rezultatima studije (Chitnis et al, 2020) u kojoj je od prvog do drugog ataka bolesti u proseku prolazilo 263 dana.

Prosečan stepen neurološke onesposobljenosti meren EDSS skalom na početku bolesti je bio 1.0. Prijavljeno je 44,2 % pacijenata koji su imali EDSS: 0, odnosno potpunu remisiju bolesti posle prvog ataka bolesti, dok je 55,8% imao nekompletni oporavak. Ovi rezultati su slični rezultatima studija koje su prijavile nepotpuni oporavak: Lublina (*Lublin*) kod 42% (Lublin FD et al, 2003), Hirsta (*Hirsta*) kod 49,9% (Hirst C et al 2008) i Vesta (*West*) i saradnika kod 59,6% pacijenata (West T et al, 2006), ali su bolji u odnosu na Menaskua (*Menascu*) i

saradnike kod kojih je nepotpuni oporavak zabeležen kod 79,2% pacijenata (Menascu S et al, 2021). Rezultati ovog istraživanja pokazuju značaj adekvatnog i pravovremenog lečenja relapsa bolesti za oporavak pacijenata. Adekvatnim lečenjem prvog ataka bolesti i potpunom remisijom kod dece i adolescenata sprečava se progresija bolesti i odlaže razvoj sekundarne progresije. Takođe su ovi rezultati između ostalog pokazatelj značaja ranog otkrivanja i dijagnostikovanja PedMS, kao i adekvatnog lečenja relapsa bolesti i ranog uvođenja terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti. Na kraju praćenja, najveći broj pacijenata 90,7% je imao EDSS skor od 0 do 2.5, odnosno normalan neurološki nalaz ili sa minimalnim neurološkim znacima, bez onesposobljenosti. Samo 9,3% je imalo EDSS 3.0, što ukazuje na to da su pacijenti u potpunosti pokretni, ali da imaju umereni neurološki deficit. Ovi rezultati su slični rezultatima Turske studije (EDSS je bio 0.65 ± 1.41), ali je opseg bio (od 0 do 6) i Slovenačke studije u kojoj je prosečan EDSS na kraju praćenja bio 2.5 opseg (od 0 do 6.5) (Krajnc et al, 2018; Yılmaz et al, 2017). Međutim, u ovom istraživanju ni jedan pacijenta nije imao EDSS veći od 3.0, kao u ovim studijama, što govori u prilog adekvatnom lečenju PedMS pacijenata u Srbiji, tokom trajanja bolesti.

Ovo istraživanje je pokazalo značajan uticaj kliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti kod dece i adolescenata. PedMS pacijenti koji su imali motorni deficit statistički su imali značajno veći EDSS ($p < 0,001$). Takođe, je pokazano da postoji i statistički značajna povezanost između EDSS skora i kliničke slike sa simptomima moždanog stabla ($p < 0,05$). Ovaj rezultat je od posebnog značaja, s obzirom da su infratentorijalne lezije, prema do sada publikovanim studijama, češće u PedMS u odnosu na adultnu multiplu sklerozu (Ghassemi et al, 2014; Waubant et al, 2009).

Tokom praćenja nije pokazana značajna korelacija između broja relapsa bolesti i stepena neurološke onesposobljenosti. Međutim, ovaj rezultat pokazuje da deca i adolescenati imaju dobar oporavak i lečenje relapsa bolesti, kao i nizak stepen neurološke onesposobljenosti.

U ovom istraživanju je prikazan modifikovan protokol ispitivanja demijelinizacionih oboljenja, koji sadrži nešto širi panel ispitivanja od preporučenih, ali na osnovu ovog protokola smanjuje mogućnost da se postavi pogrešna dijagnoza i omogućavama se brže postavljanje dijagnoze.

U ovoj doktorskoj disertaciji su prikazani i značajni rezultati vezani za parakliničke parameter. Detektovan veći procenat pozitivnih oligoklonalnih traka IgG u likvoru (68,5%), u

poređenju sa većinom studija gde se procenat pozitivnog nalaza bio od 40 do 60% (Alroughani, Boyko 2018; Heussinger et al, 2015; Krajnc et al, 2018; Yilmaz et al, 2017).

U studiji su prikazani značajni rezultati vezani za infratentorijalne promene kod (77,8%) pacijenata i potvrdili su rezultate drugih studija kod dece i adolescenata kod kojih se ove promene javljaju nešto ređe u 75,9%, odnosno 68,3%, ali i češće nego kod adultnih pacijenata (Ghassemi et al, 2014; Waubant et al, 2009). Promene na nivou kičmene moždine su se javljaje u 33,3%, što je ređe nego u drugim istraživanjima (od 62% do 81%) (Dębska et al, 2017; Verhey et al, 2010), ali je prijavljeno ograničenje ove studije što nisu postojali podaci za sve pacijente za cervikalni deo kičmene moždine.

VEP je bio patološki na početku bolesti kod 76,9% pacijenata, što odgovara drugim objavljenim studijama kod pacijenata sa MS i PedMS (Waldman et al, 2017; Waldman et al, 2020; Vidal-Jordana et al, 2021; Voitenkov et al, 2015). Prijavljeno je i 42,3% asimptomatskih pacijenata koji su imali patološki izmenjen VEP, što ukazuje na klinički „neme” lezije kod ovih pacijenata i na diseminaciju u prostoru (DIS), koja je značajna za rano postavljanje dijagnoze. Ovi rezultati kandiduju VEP za uvođenje u dijagnostičke kriterijume za DIS u PedMS. Takođe je pokazano da su pacijenti koji su kasnije imali zaostali vizuelni deficit, u korelaciji imali niže amplitude N1P1 na VEP. Ovaj rezultat je od posebne važnosti jer bi mogao da ima prediktivni značaj u oporavku vida, kao i da bude jedan od parakliničkih parametara - biomarkera kojim bi mogao da se prati primenjeni terapijski modalitet i oporavak kod PedMS pacijenata.

U ovoj doktorskoj disertaciji većina pacijenata (74,1%) imala je prirodni tok bolesti, dok je manji broj pacijenata (25,9%) bio na imunomodulatornoj terapiji. PedMS pacijenti lečeni imunomodulatornom terapijom, praćenjem EDSS skora, nisu imali progresiju bolesti. Slični rezultati, koji govore u prilog značaju imunomodulatorne terapije, su dobijeni i u drugim studijama (Iaffaldano et al, 2017; Huppke et al, 2019). Takođe je pokazano i da se kod pacijenta lečenih terapijom visoke efikasnosti – fingolimodom, smanjuje EDSS skor, što ukazuje na regresiju neurološke onesposobljenosti i potencijalnu remijelinizaciju u ovom veoma retkom oboljenju kod dece i adolescenata. PedMS pacijenti su imali blage neželjene efekte primene imunomodulatorne terapije i nijedan pacijent nije odustao od primene iste. Nijedan pacijent nije imao ozbiljnu neželjenu reakciju na primenu imunomodulatorne terapije. Na osnovu rezultata ove doktorske disertacije pokazana je visoka efikasnost i bezbednost imunomodulatorne terapije.

D. Objavljeni ili saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

1. **Nikolić B**, Ivančević N, Zaletel I, Rovčanin B, Samardžić J, Jančić J. Characteristics of pediatric multiple sclerosis: A tertiary referral center study. PLoS One. 2020 Dec 2;15(12):e0243031. doi: 10.1371/journal.pone.0243031. (M21, IF: 2,740)
2. Jancic J, **Nikolic B**, Ivancevic N, Djuric V, Zaletel I, Stevanovic D, Peric S, van den Anker JN, Samardzic J. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options. Neurol Ther. 2016 Dec;5(2):131-143. doi: 10.1007/s40120-016-0052-6.
3. Jančić J, **Nikolić B**, Ivančević N, Henčić B, Samardžić J. Multiple Sclerosis Therapies in Pediatric Patients: Challenges and Opportunities. In: Zagon IS, McLaughlin PJ, editors. Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 Nov 27. Chapter 3. DOI: 10.15586/codon.multiplesclerosis.2017.ch3
4. Jančić J, **Nikolić B**, Mesaroš Š, Mostarica-Stojković M, Pekmezović T, Drulović J. Multipla skleroza kod dece i adolescenata. Medicinska istraživanja. 2018; vol 52;sv 3:11-17. ISSN: 0301-0619
5. **Nikolić B**, Ivančević N, Stevanović D, Jančić J. Kliničke karakteristike pedijatrijske multiple skleroze. XVI/X Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem od 22.10 do 24.10.2015, Novi Sad, Srbija 2015.
6. **Blažo Nikolić**, Nikola Ivančević, Jasna Jančić. Pedijatrijska multipla skleroza i vizuelni evocirani. XVII/XI Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem od 24-26. novembra.2017 godine. Beograd, Srbija.
7. **Nikolic B**, Zaletel I, Ivancevic N, Rovcanin B, Pepic A, Samardzic J, Jancic J. The usefulness of visual evoked potentials in the assessment of the pediatric multiple sclerosis. (Under Review, European Journal of Paediatric Neurology)

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju originalan, aktuelan i značajan naučni doprinos u ispitivanju mehanizma uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti, kao i na nastanak progresije moždanog oštećenja, takođe i uticaj i ishod terapijskih modaliteta kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom. Doktorska disertacija „*Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom*“ dr Blaža Nikolića, je prema našim saznanjima, prvi rad koji opisuje demografske, kliničke i parakliničke parametre i terapijske modalitete kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom u Srbiji i zemljama Zapadnog Balkana. Ovo

istraživanje predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju kompleksnih interakcija i mehanizama kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti u ovom veoma retkom entitetu i predstavlja korak ka boljem razumevanju i efikasnosti i bezbednosti i ulozi različitih terapijskih modaliteta kod dece i adolescenata. Dobijeni rezultati otvaraju polje za veliki broj daljih istraživanja kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom, koja bi pratila progresiju neurološke onesposobljenosti i bezbedonosni profil primenjenih različitih terapijskih modaliteta, tokom dužeg vremenskog perioda i posle 18. godine života. Ova istraživanja treba da uzmu u obzir i ispitivanje dodatnih patofizioloških mehanizama, etioloških činilaca i drugih parakliničkih činilaca, zajedno sa različitim testovima, uz pomoć kojih će se ispitivati neurološka onesposobljenost i kognitivni deficit u veoma retkom entitetu dečje i adolescentne multiple skleroze. Ispitivanje uloge različitih parakliničkih parametara može imati potencijalni istraživački i klinički značaj u otkrivanju potencijalnih biomarkera i praćenju toka bolesti i efikasnosti primenjenih terapijskih modaliteta u dečjoj i adolescentnoj multiploj sklerozi.

Doktorska disertacija koju smo pregledali pokazuje potpunu naučnu zrelost kandidata dr Blaža Nikolića. U tezi su precizno, koncizno i jasno prikazani rezultati višegodišnjeg istraživanja. Doktorska disertacija „Mehanizmi uticaja kliničkih i parakliničkih parametara na nastanak onesposobljenosti i progresiju moždanog oštećenja u korelaciji sa primenjenim terapijskim modalitetima kod dece i adolescenata sa multiplom sklerozom” dr Blaža Nikolića urađena je prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 23.6.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Jelena Drulović

Prof. dr Šarlota Mesaroš

Prof. dr Evica Dinčić

Mentor:

Prof. dr Jasna Jančić

Komentor:

Prof. dr Janko Samardžić