

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.11.2019 godine, broj 9700/6, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

Utvrđivanje povezanosti nivoa interleukina-6 i faktora transformacije rasta-beta sa kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja kod odraslih sa i bez iskustva zlostavljanja i ili zanemarivanja u detinjstvu

kandidata dr Ane Munjiza, zaposlene u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu. Mentor je Akademik Dušica Lečić Toševski, a komentori prof. dr Ivanka Marković

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandra Isaković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Olivera Vuković, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Goran Mihajlović, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

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 Ane Munjiza sadrži 99 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metod istraživanja, rezultati istraživanja, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi 8 tabela i 8 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

Uvod je podeljen u tri celine koje se ispituju u ovoj doktorskoj tezi: depresija, neuroimunologija i depresija, kao i zlostavljanje i zanemarivanje u detinjstvu i veza sa depresijom. U prvom delu koji se odnosi na depresiju detaljno je dat istorijski pregled, potom je navedena definicija i epidemiologija ovog mentalnog poremećaja kako bi se naglasila njegova učestalost u populaciji. Zatim je detaljno izložena klinička slika uz kriterijume za

postavljanje dijagnoze depresije unutar važećih klasifikacija (kako prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti 10, tako i prema dijagnostičkom statističkom priručniku IV i 5). Pored toga, prikazane su teorije etiopatogeneze depresije (psihosocijalne i biološke), sa naglaskom značaja razumevanja svih činilaca koji utiču na razvoj ovog kompleksnog psihijatrijskog poremećaja. Na kraju prve celine opisan je komorbiditet depresije sa drugim mentalnim i somatskim poremećajima.

Druga celina uvoda posvećena je vezi neuroimunologije i depresivnog poremećaja, odnosno vezi imunskog i centralnog nervnog sistema kako bi se sagledalo ključno pitanje da li neuroinflamacija ima ulogu u patogenezi depresije ili je njena uloga u patofiziologiji depresije adaptivna/kompenzatorna. Uz definiciju citokina, navedene su njihove podele, uloge i funkcije. Zatim je prikazana citkinska hipoteza: stres – citokini – inflamacija – depresija, kako bi se podrobije razumeo predmet istraživanja doktorske teze. Nadalje je opisana povezanost citokina sa neurotransmisijom, potom interakcije citokina i serotoninina (5-HT), kao i citokina i mikroglije, uticaj citokina na neurogenезу, kao i interakcije citokina i antidepresiva. Posebno je izdvojen interleukin 6 (IL-6) - opisani su njegova struktura i funkcija, a potom detaljno njegova uloga u patogenezi depresije, u skladu sa podacima u novijim publikacijama koji ukazuju da je IL-6 citokin čija je koncentracija konzistentno povišena u krvi pacijenata sa velikim depresivnim poremećajem kao i hipotezom da njegova koncentracija može biti prediktivni biomarker depresije. U drugoj celini detaljno je opisan i faktor transformacije rasta beta (TGF- β) - kako njegova struktura i funkcija, tako i uloga u nastanku depresivnog poremećaja. Naglašeno je da je uloga TGF- β u depresivnom poremećaju značajno manje istražena, a za razumevanje inflamatorne teorije u depresiji (koja je stara dve decenije) važno je razumeti i ulogu TGF- β kao jednog od predstavnika antiinflamatornih citokina.

U trećoj celini uvoda najpre je navedena definicija zlostavljanja i zanemarivanja dece, potom je prikazana etiologija i, pojedinačno, oblici zlostavljanja i zanemarivanja. Na kraju su opisane posledice po mentalno zdravlje sa akcentom na povezanost zlostavljanja i zanemarijanja u detinjstvu sa pojavom depresije, kako u dečijem tako i u odrasлом dobu.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od toga da se, pre svega, ispita da li postoje razlike u koncentraciji IL-6 i TGF- β u serumu pacijenata sa depresivnim poremećajem i zdravih kontrola. Pored toga, cilj istraživanja uključuje i ispitivanje razlika u koncentraciji IL-6 i TGF- β u odnosu na kliničke karakteristikea kod osoba sa depresijom. Takođe, ovo istraživanje imalo je za cilj da utvrdi razlike u kliničkim karakteristikama depresivnosti kod

odraslih pacijenata sa i bez iskustva zlostavljanja i/ili zanemarivanja u dečijem uzrastu. U ciljeve istraživanja uključeno je i ispitivanje postojanja korelacije nivoa IL-6 i TGF- β kod pacijenata sa depresivnim poremećajem u odnosu na zlostavljanje i/ili zanemarivanje u dečijem uzrastu.

U poglavlju **metodologija** opisan je protokol istraživanja koje je sprovedeno u Institutu za mentalno zdravlje i Institutu za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Detaljno su navedeni kriterijumi za uključenje ispitanika u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije, i precizno su definisane grupe ispitanika. Adekvatno su opisani instrumenti koji su korišćeni u istraživanju čime su definisani i klinički parametri koji su u okviru istraživanja ispitivani. Jasno su definisani instrumenti koji su primjenjeni kako u grupi slučajeva, tako i u grupi kontrola: Hamiltonova skala depresivnosti, Hamiltonova skala anksioznosti, Bekov upitnik depresivnosti i Upitnik o postojanju zlostavljanja u detinjstvu. Prikazana je procedura istraživanja, metode uzorkovanja, i detaljno su prikazane metode određivanja koncentracija citokina. Zasebno su opisane statističke metode korišćene pri obradi podataka. Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Pored toga, istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za mentalno zdravlje i rađeno je prema principima dobre naučne prakse Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti ili njihovi roditelji/staratelji dali su pisani pristanak pre uključenja u studiju.

Rezultati su detaljno opisani i jasno predstavljeni kroz tekstualni, grafički i tabelarni prikaz i podeljeni su u tri celine. U prvoj su opisane kliničke i sociodemografske karakteristike uzorka. Druga celina odnosi se na prikaz koncentracija citokina u serumu pri čemu su posebno analizirane razlike između pacijenata i kontrolne grupe, a potom i razlike koncentracije IL-6 i TGF- β u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata. U trećoj celini detaljno je izložena povezanost citokina i zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu kroz tri podceline: analiza zlostavljanja i/ili zanemarivanja u grupi ispitanika; razlika između kliničkih karakteristika kod pacijenata sa iskustvom zlostavljanja odnosno zanemarivanja, a na kraju su izloženi rezultati korelacija zlostavljanja sa citokinima. Rezultati su prikazani kroz osam grafikona i osam tabela.

Diskusija je napisana pregledno, jasno obrazlažući rezultate ovog istraživanja, uz opsežan uporedni pregled podataka drugih istraživanja. Radi preglednosti čitanja i razumevanja izložene materije i ovaj segment je pisan prema podcelinama koje prate prethodnu podelu rezultata. Prvi deo se odnosi na kliničke i sociodemografske karakteristike

sa diskusijom dobijenih rezultata ovog istraživanja uz uporedni prikaz drugih istraživanja novijeg datuma. Naredni segment diskusije posvećen je razlikama između pacijenata i kontrolne grupe u koncentraciji IL-6 i TGF- β , a potom se diskutuje razlika između kliničkih karakteristika u koncentraciji IL-6 i TGF- β . U poslednjem delu su analizirani zlostavljanje i/ili zanemarivanje tokom detinjstva kod odraslih depresivnih pacijenata i njihova povezanost sa nivoom IL-6 i TGF- β u serumu. Na kraju su u okviru diskusije posebno istaknuti i izloženi značaj, kao i ograničenja istraživanja.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji proizlaze iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 317 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati su podeljeni u tri celine: kliničke i sociodemografske karakteristike uzorka, analiza koncentracija citokina u serumu i povezanost zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu i citokina.

U prvom delu opisa kliničkih i sociodemografskih karakteristika prikazano je da je završna analiza obuhvatila 85 pacijenata i 71 kontrolnog ispitanika. Nije bilo statistički značajne razlike između ovih dveju grupa u pogledu pola, starosti, bračnog statusa i potomstva. Ispitanici kontrolne grupe, međutim, imali su statistički značajno viši nivo obrazovanja, češće su živeli u urbanoj sredini i bili značajno češće u radnom odnosu. Pacijenti su imali statistički značajno viši hereditet psihijatrijskih poremećaja u poređenju sa kontrolnom grupom i skorove depresivnosti u odnosu na kontrole. Opisani su prosečno vreme trajanja tegoba u grupi pacijenata, prosečna dužina lečenja i prosečan broj hospitalizacija. U kliničkom uzorku većina pacijenata imala je rekurentnu depresivnu epizodu, svaki treći pacijent imao je komorbiditet sa poremećajima iz grupe neurotskih, sa stresom povezanih ili somatoformnih poremećaja. Više od polovine pacijenata je imala je komorbidnu dijagnozu nekog od poremećaja ličnosti. Detaljno je opisana težina kliničke slike prema kriterijumima Hamiltonove skale depresivnosti, Hamiltonove skale anksioznosti i Bekovog upitnika depresivnosti.

Drugi deo posvećen analizi koncentracija citokina u serumu najpre opisuje razlike između pacijenata i kontrola. Koncentracija IL-6 bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa depresivnom epizodom u poređenju sa zdravim kontrolama. Nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji IL-6 u odnosu na različite sociodemografske karakteristike pacijenata i kontrolne grupe - pola, bračnog statusa, potomstva, mesta prebivališta, radnog

odnosa i stepena stručne spreme. Koncentracija TGF- β bila je statistički značajno veća kod pacijenata sa depresivnom epizodom u poređenju sa zdravim kontrolama. Nisu uočene razlike u koncentraciji TGF- β između različitih sociodemografskih karakteristika: pola, bračnog statusa, dece, mesta prebivališta, radnog odnosa i stepena stručne spreme. Potom su detaljno opisane razlike koncentracija IL-6 i TGF- β u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata. U grupi pacijenata nije bilo statističke značajnosti između serumskih nivoa IL-6 i različitih kliničkih karakteristika: kod osoba sa i bez poremećaja ličnosti, osoba sa i bez komorbidita sa anksioznim poremećajima, kao ni u pogledu osoba sa prvom epizodom u odnosu na one koji su u trenutku merenja imali rekurentnu depresivnu epizodu. Pored toga, nije uočena značajna razlika u koncentracijama IL-6 u odnosu na težinu simptoma procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti, Hamiltonovom skalom anksioznosti kao ni Bekovim upitnikom depresivnosti. Testirana je i značajnost razlike i između istih kliničkih karakteristika i serumskog nivoa TGF- β , i nije dobijena statistička značajnost ni u jednoj ispitanoj varijabli (zavisno od prisustva komorbiditeta sa poremećajima ličnosti, anksioznih poremećaja i prve u odnosu na rekurentne depresivne epizode). Serumske koncentracije TGF- β nisu bile različite zavisno od stepena težine simptoma kada su merene Hamiltonovom skalom depresivnosti, Hamiltonovom skalom anksioznosti, a ni od težine depresivnosti merene Bekovim upitnikom depresivnosti.

Treći deo je najpre posvećen analizi zlostavljanja odnosno zanemarivanja u ispitivanom uzorku: od ukupnog uzorka pacijenata, prema upitniku o postojanju zlostavljanja u detinjstvu, njih 42 (49,41%) imalo je neku formu umerenog do teškog zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu. Posmatrano prema subskalama, 24 pacijenta (28,23%) ispunila su kriterijume za postojanje emocionalnog zanemarivanja, potom je sa visokom učestalošću iste kriterijume ispunilo 20 osoba (23,53%) kada su u pitanju i emocionalno zlostavljanje i fizičko zanemarivanje u detinjstvu. Fizičko zlostavljanje u detinjstvu bilo je prisutno kod 19 ispitanika (22,35%), a sa istom učestalošću bilo je prisutno i seksualno zlostavljanje. U kontrolnom uzorku ni kod jednog ispitanika nisu registrovani kriterijumi umerene do teške forme ni jednog oblika zlostavljanja kao ni zanemarivanja u detinjstvu. Potom su opisane razlike između kliničkih karakteristika kod pacijenata sa iskustvom zlostavljanja odnosno zanemarivanja. Nisu nađene statistički značajne razlike između pacijenata sa i bez iskustva zlostavljanja u detinjstvu u odnosu na godine života, pol, bračni status, decu, mesto prebivališta, radni odnos i stepen stručne spreme. Pored toga, nije bilo statististički značajne razlike između grupe pacijenata sa i bez iskustva zlostavljanja odnosno zanemarivanja u

detinjstvu u težini simptoma procenjenih Hamiltonovom skalom depresivnosti, Hamiltonovom skalom anksioznosti i Bekovim upitnikom depresivnosti. Razlika nije bila statistički značajna ni u pogledu učestalosti osoba sa prvom u odnosu na one sa rekurentnom depresivnom epizodom, kao ni između osoba sa komorbiditetom anksioznih poremačaja i bez tog komorbiditeta. Osobe koje su bile zlostavljane odnosno zanemarivane u detinjstvu statistički značajno češće su imale komorbiditet sa poremećajima ličnosti.

Poslednji deo rezultata opisuje korelacije zlostavljanja sa koncentracijom citokina. Ukupni skorovi upitnika o postojanju zlostavljanja u detinjstvu (engl. Childhood Trauma Questionnaire; skraćeno - CTQ) su statistički značajno korelirali sa koncentracijom IL-6 u celom uzorku. U uzorku pacijenata ukupan CTQ skor statistički značajno je korelirao sa koncentracijom IL-6 u serumu. Analiza skorova subskala i njihove korelacije sa fizičkim i emocionalnim zlostavljanjem kao i fizičkim zanemarivanjem je, takođe, pokazala postojanje značajne korelacije sa serumskim nivoom IL-6. Nije bilo korelacije između ukupnog skora CTQ upitnika, niti između vrednosti na subskalama CTQ i koncentracije IL-6 u kontrolnoj grupi. Ukupni skorovi CTQ upitnika statistički značajno korelirali su sa koncentracijom TGF- β u celom uzorku. U uzorku pacijenata ukupan CTQ skor nije statistički korelirao sa koncentracijom TGF- β u serumu. Pored toga, nije dobijena značajna korelacija ni na jednoj CTQ subskali sa koncentracijom TGF- β , iako je za emocionalno i fizičko zanemarivanje dobijen pozitivan trend korelacije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ovo istraživanje po prvi put pokazuje povezanost nivoa IL-6 i TGF- β i iskustva zlostavljanja u detinjstvu kod odraslih depresivnih pacijenata. Rezultati ove teze ukazuju na to je jedan od mehanizama kojima zlostavljanje u detinjstvu povećava podložnost za razvoj depresije u odraslim dobu, posredovan dugotrajno izmenjenim obrascem imunskog odgovora koji perzistira i u odraslim dobu.

Vezu između zlostavljanja u detinjstvu i markera inflamacije kod odraslih sa depresivnim poremećajem prvi su pokazali Danese i saradnici 2008. godine, u studiji kohorte koju su pratili 32 godine. Međutim, u toj obimnoj studiji, za razliku od studije Ane Munjize, nije korišćena ni jedna skala zlostavljanja odnosno zanemarivanja, tako da nije definisana distinkcija između različitih tipova zlostavljanja u detinjstvu. Istraživanje Lu i koautora (2013) na uzorku od 43 pacijenata (od kojih je 22 imalo traumatsko iskustvo kao i 22

kontrolna ispitanika), takođe je imalo slične rezultate - osobe sa aktuelno teškom depresivnom epizodom i traumatskim iskustvom u detinjstvu imale su značajno povišene koncentracije citokina u plazmi. Iako je utvrđena korelacija sa različitim proinflamatornim markerima, nije nađen porast koncentracija IL-6 i TNF- α , kao dva najčešća i najreplikovanih nalaza.

Nalazi ove teze su u skladu sa nekoliko studija koje će biti pomenute u nastavku. Pozitivna povezanost između iskustva traume u detinjstvu i bazalnih nivoa IL-6 u serumu kod zdravih odraslih osoba pokazana je u studiji Hartwell-a i saradnika (2013). U toj studiji nije nađena povezanost ni sa jednim drugim ispitivanim proinflamatornim markerom kada je u pitanju opšta trauma (CRP, IL-1 β , TNF- α), osim IL-6. Carpenter i njegov tim prikazali su da nivoi IL-6 pozitivno koreliraju sa ukupnim skorovima CTQ-a kod zdravih odraslih osoba tokom socijalnog stresa (Carpenter et al, 2010). U studiji Pace-a i saradnika na malom broju ispitanika sa depresijom tokom socijalnog stresa testa, kod osoba sa prijavljenim značajnim stresom tokom ranog detinjstva, bazalno i nakon testa, pokazane su veće vrednosti IL-6 (Pace et al, 2006). Ti nalazi ukazuju na to da pored poznate uloge u akutnom odgovoru na stres, IL-6 može biti i potencijalni marker traume u detinjstvu.

Rezultati ovog istraživanja su u skladu sa i sa najnovijom studijom koja je pokazala da postoji povezanost između IL-6 i zlostavljanja u detinjstvu sa simptomima depresivnosti (Davis et al, 2019), kao i sa istraživanjem Punder-a i saradnika (2018) čiji nalazi su slični nalazima ove disertacije - da je kod osoba sa teškom depresivnom epizodom i sa nepovoljnim iskustvom u detinjstvu, IL-6 bio povišen u odnosu na ispitanike bez nepovoljnog iskustva u detinjstvu.

Iako je većina istraživanja potvrdila povezanost između zlostavljanja u detinjstvu i pozitivnog inflamatornog statusa u odrasloj dobi, prvenstveno porasta nivoa IL-6 u serumu, ovaj nalaz nije pokazan u svim studijama. U istraživanju Rooks-a i saradnika (2012) nije utvrđena pozitivna povezanost između skorova traume u detinjstvu i koncentracija IL-6 u odrasloj dobi. Slično tome, u radu Archer-a i saradnika nije bilo povezanosti IL-6 sa CTQ skorovima kod 90 onkoloških pacijenata sa simptomima depresivnosti i anksioznosti (Archer et al, 2012).

Do sada je objavljen mali broj radova u kojima se analizirala povezanost imunih markera i specifičnih oblika zlostavljanja. Navedeni rezultati u skladu su i sa studijom koja je potvrdila da je fizičko zlostavljanje povezano sa proinflamatornim citokinima. Rad Zeugmann-a i koautora (2013) pokazao je da je fizičko zlostavljanje prediktor povišenog inflamatornog markera - fibrinogena kod odraslih depresivnih pacijenata. Studija Bertone-

Johnson-a i grupe autora, u kojoj je ispitivan nivo IL-6 kod 702 ispitanice od kojih je 248 imalo istoriju fizičkog zlostavljanja u detinjstvu ili adolescenciji, takođe je pokazala da je nivo IL-6 bio povišen kod osoba koje su bile fizički zlostavljane (Bertone-Johnson et al, 2012). Meta-analizi Baumeister-a i njegovog tima (2016), je pokazala da su fizičko i seksualno zlostavljanje značajno povezani sa koncentracijom IL-6.

Navedeni rezultati su u skladu su i sa nalazima istraživanja Lu i saradnika (2013), koje je pokazalo da je, kod pacijenata sa velikom depresivnom epizodom sa iskustvom zlostavljanja u detinjstvu, TGF-β jedan od citokina koji je značajno viši u poređenju sa grupom pacijenata bez iskustva zlostavljanja u detinjstvu.

Jedno od ograničenja istraživanja je relativno mali uzorak ispitanika za TGF-β, što ostavlja prostor za drugačije nalaze na većem uzorku, usled trenda povišenih koncentracija TGF-β kod osoba sa emocionalnim i fizičkim zanemerivanjem u detinjstvu u odnosu na zdrave kontrole ($p=0.07$ u oba nalaza). Iako u uzorku nema značajne povezanosti između seksualnog zlostavljanja i koncentracije TGF-β (uz ograničenje veličine ovog uzorka), to je jedina negativna korelacija u celom uzorku pacijenata sugerijući obrnut odnos koncentracije TGF-β sa skorovima skale. Slično tome, istraživanje Grosh i saradnika pokazalo je da postoji značajna povezanost između hroničnog seksualnog zlostavljanje kod žena i pada koncentracije TGF-β (Grosh et al, 2018).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Munjiza A, Kostic M, Pesic D, Gajic M, Markovic I, Tosevski DL. Higher concentration of interleukin 6 - A possible link between major depressive disorder and childhood abuse. Psychiatry Res. 2018; 264:26-30. (M22, IF 2.223)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Utvrdavanje povezanosti nivoa interleukina-6 i faktora transformacije rasta-beta sa kliničkim karakteristikama depresivnog poremećaja kod odraslih sa i bez iskustva zlostavljanja i/ili zanemarivanja u detinjstvu**“ dr Ane Munjize, po prvi put do sada, pokazuje povezanost nivoa IL-6 i TGF-β i iskustva zlostavljanja u detinjstvu kod odraslih depresivnih pacijenata. Ovi rezultati mogu da doprinesu definisanju i implementaciji strategija prevencije depresije, kako u dečijem tako i u odrasлом dobu. Pored toga, nalazi su ukazali na to da povišenje koncentracije IL-6 i TGF-β u serumu nije bio prisutan kod svih pacijenata sa depresijom koji su bili izloženi zlostavljanju odnosno

zanemarivanju u detinjstvu. Ovakav nalaz podržava koncepte ekvipotencijalnosti i heterogenosti depresivnog poremećaja, iz etiopatogenetske perspektive. Rezultati studije ukazuju na to je da kod pacijenata koji su bili zlostavljeni, moguć izmenjen obrazac imunskog odgovora, koji dodatno povećava podložnost depresiji, a što navodi da mogućnost da osobe sa istorijom zlostavljanja mogu biti samo jedna specifična podgrupa heterogenog entiteta kakva je depresija. Dalja istraživanja povezanosti imunskog odgovora sa zlostavljanjem u detinjstvu kod odraslih pacijenata sa depresijom, doprineće boljem razumevanju etiopatogeneze ovog čestog poremećaja i njegovog efikasnijeg lečenja.

Doktorska disertacija dr Ane Munjize urađena je prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup bio je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematicno prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući značajni zaključci.

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

U Beogradu, 26.11.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Aleksandra Isaković

Mentor:

Akademik Dušica Lečić Toševski

Mentor:

Doc. dr Olivera Vuković

Prof. dr Ivanka Marković

Prof. dr Goran Mihajlović