

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

Na sednici Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.03.2022. godine, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Analiza strukture retine u poremećajima iz spektra psihoza“

kandidata dr Stefana Jerotića, zaposlenog u Klinici za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Mentor je Prof. dr Nađa Marić Bojović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc. dr Čedo Miljević, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Dijana Risimić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vojslava Bugarski Ignjatović, profesor Medicinskog fakulteta Novi Sad

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 Stefana Jerotića napisana je na ukupno 62 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, material i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno sedam tabela i deset slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisan pojam psihoze, odnos sa nozološkim konceptom shizofrenije i obrazloženje koncepta psihotičnog spektra. Navedeni su etiološki faktori poremećaja iz spektra psihoza sa posebnim akcentom na biološke činioce. Obrazložena su dosadašnja saznanja o strukturnim promenama centralnog nervnog sistema u ovoj grupi poremećaja, uključujući i saznanja o polnim specifičnostima.

Kao deo centralnog nervnog sistema, prikazana je struktura retine i vizuelnog puta. Detaljno su opisane nove metode vizuelizacije retine koje funkcionišu na principima optičke

koherentne tomografije (OCT). Na kraju, obrazložena su dosadašnja saznanja o promenama u strukturi retine u poremećajima iz spektra psihoza.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ispitivano je postojanje razlika između zdravih ispitanika i pojedinih strukturnih parametara retine: debljine vlakana retinalnog živca (RNFL), debljine sloja ganglijskih ćelija i unutrašnjeg pleksiformnog sloja (GC-IPL), debljine i volumena makule i odnosa optičke ekskavacije i diska. Takođe ispitivana je povezanost navedenih strukturnih parametara retine sa kliničkim parametrima dužine trajanja bolesti, prosečnom dozom antipsihotika i sa premorbidnim prilagođavanjem pacijenata. Dodatno, ispitivane su polne razlike u strukturi retine u okviru grupe pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza i zdravih ispitanika, kao i uticaj interakcije pola i grupe na strukturu retine.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o neintervencijskoj studiji preseka koja je sprovedena na Klinici za psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u saradnji sa specijalistom oftalmologije iz Klinike za oftalmologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Učestvovali su pacijenti sa dijagnozom iz poremećaja iz spektra psihoza (F20.x, F23.x, F25.x, F29, prema MKB-10) i zdrave kontrole. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. U istraživanju je učestvovalo ukupno 83 ispitanika. Grupu pacijenata je činilo ukupno 44 ispitanika sa prethodno postavljenim i potvrđenim dijagnozama, dok je kontrolnu grupu činilo 39 zdravih ispitanika. Intenzitet simptoma psihoze u trenutku uključivanja u studiju je ispitivan primenom skraćene skale za pozitivne i negativne simptome u shizofrenije (PANSS-R). Notingemska skala kojom se procenjuje pojavljivanje bolesti je upotrebljena za procenu početka psihotičnog poremećaja. Prikupljeni su podaci o ukupnoj dnevnoj dozi primenjivane antipsihotične terapije, koji su obračunati u dozne ekvivalente hlorpromazina. Svim ispitanicima su izmereni parametri retine upotrebom *spectral-domain* OCT uređaja, na oba oka. Mereni parametri su uključivali RNFL, GC-IPL, debljinu i ukupni volumen makule. Sve istraživačke procedure su sprovedene u skladu sa Helsinškom deklaracijom i odobrene su od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije i Etičke komisije Medicinskog Fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 135 referenci.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacije kaoje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa *iThenticate* kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije “Analiza strukture retine u poremećajima iz spektra psihoza”, dr Stefana Jerotića, konstatovano je da utvrđeno podudaranje teksta iznosi 8%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literature – opštih mesta i podataka, 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

Prilikom merenja parametara vlakana retinalanog živca nisu uočene statistički značajne razlike između pacijenata i kontrola. U području makule uočena su značajna istanjenja u grupi pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza na oba oka u centralnom polju makule, volumenu makule, ukupnoj debljini makule, kao i u pojedinim poljima unutrašnjeg i spoljašnjeg prstena makule. Takođe, između pacijenata i kontrola uočene su značajne razlike u debljini GC-IPL u oba oka, kako ukupno, tako i po regionima. Ukupna doza antipsihotika kod pacijenata je bila povezana sa odnosima optičke ekskavacije i diska, kao i sa volumenom optičke ekskavacije.

Izvršeno je poređenje parametara retine između studijskih podgrupa, prema polu. Značajan uticaj pola je uočen u centralnom polju makule i odnosu optičke ekskavacije i diska, obostrano. Značajna interakcija grupe i pola je uočena u ukupnoj debljini makule levog oka koja je bila snižena kod pacijenata ženskog pola.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Podaci iz literature povodom istanjenja parametara retine kod pacijenata sa dijagnozama iz spektra psihoza su kontradiktorni. Diskrepance u nalazima mogu nastati usled nekoliko značajnih faktora, poput varijabilnih karakteristika uzorka koji se istražuje (naročito starost ispitanika, dužina trajanja bolesti, ali i veličina uzorka), različitih metodoloških pristupa

dijagnostičkom spektru poremećaja iz grupe psihoza, nekonzistentnog prikazivanja antipsihotične terapije i upotrebe različitih doznih režima (visokih naspram niskih) u populacijama koje se ispituju, zatim, različitog pristupa evaluaciji somatskih komorbiditeta, kao i usled upotrebe različitih generacija OCT skenera.

Promene u makuli kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza su utvrđene u više istraživanja sprovedenih do danas. Poslednja istraživanja pokazuju da i nakon prve psihotične epizode i/ili kratkog trajanja bolesti (manje od 5 godina) dolazi do značajnih promena u makuli. Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da su prisutne redukcije u svim regionima makule, izuzev u donjem i nazalnom spoljnom segmentu. Stoga, kada je makula u pitanju, nalazi ove doktorske disertacije su u skladu sa opisanim pozitivnim nalazima u literaturi.

Sloj ganglijskih ćelija jeste jedan od najznačajnijih sa funkcionalnog stanovišta s obzirom na to da se u njima generiše akcioni potencijal. Imajući u vidu da je njihova debljina u proseku između 5 i 20 mikrometara, sve do razvoja novih OCT aparata nije bilo moguće vizuelizovati retinu ovom metodologijom. Stoga, trenutno postoji mali broj studija koje su vizualizovale i analizirale GC-IPL. Istanjenja u GC-IPL sloju u okviru ove doktorske disertacije su pronađena na oba oka, istovremeno prateći redukcije u volumenu i debljini makule.

Od samog početka upotrebe metoda strukturnog imidžinga za vizuelizaciju retine, kako kod pacijenata sa shizofrenijom, tako i kod neuroloških i oftalmoloških stanja uopšte, jedan od osnovnih parametara koji se ispitivao je bio RNFL. Iako je više autora uočilo redukcije u RNFL kod pacijenata, druge istraživačke grupe, ukazuju da je RNFL normalne debljine kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz psihotičnog spektra. Rezultati ove doktorske disertacije su u skladu sa nalazima novijih studija i ukazuju da kod pacijenata sa poremećajem iz spektra psihoza nije prisutno istanjenje RNFL, kako ukupno, tako ni u jednom od retinalnih kvadranta.

U ovoj doktorskoj disertaciji su, po prvi put u literaturi, opisane polne razlike u parametrima retine kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza. Imajući u vidu postojanje razlika u strukturi CNS-a kod polova, kao i gubitak strukturnog dimorfzima mozga koji je pokazan u ovoj kategoriji pacijenata, po svemu sudeći, postoji asocijacija između polnih razlika u bolesti i strukture retine. U aktuelnom istraživanju, utvrđeno je istanjenje debljine leve makule kod ženskih pacijenata. Takođe je uočen polni dimorfizam u regionu centralnog polja makule na oba oka, kao i u odnosu optičke ekskavacije i diska desno, što je u skladu sa istraživanjima strukture retine na zdravoj populaciji.

Povezanost između različitih kliničkih parametara i strukture retinalnih slojeva je ispitivana u ranijim istraživanjima. Dužina trajanja bolesti se smatra značajnim faktorom u patogenezi shizofrenije i povezanih poremećaja. Utvrđeno je da je duže trajanje bolesti kod pacijenata povezano sa redukcijama u sivoj i beloj masi mozga. Izuzev marginalnih povezanosti u nekoliko sektora GC-IPL i RNFL, u ovoj doktorskoj disertaciji nisu uočene značajne asocijacije između dužine trajanja bolesti i strukturnih parametara retine

Primena antipsihotične terapije je verovatno povezivana sa gubitkom moždanog tkiva, uz diskusije o tome da li su u pitanju efekti medikamenata ili mnogih drugih faktora koji prate hroničnu bolest poput shizofrenije. Rezultati ove doktorske disertacije su ukazali da, sa povećanjem dnevne doze antipsihotične terapije korelira smanjenje odnosa optičke ekskavacije i diska, kao i smanjenje vertikalnog odnosa optičke ekskavacije i diska, na oba oka. Takođe, podaci ove doktorske disertacije ukazuju da sa porastom dnevne doze antipsihotika pozitivno korelira i volumen optičke ekskavacija na oba oka.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Stefan Jerotic, Nikola Lalovic, Slobodanka Pejovic, Mihaljevic Marina, Zorana Pavlovic, Dubravka Britvic, Dijana Risimic, Ivan Soldatovic, Steven M Silverstein, Nadja P Maric. **Sex differences in macular thickness of the retina in patients with psychosis spectrum disorders.** Prog Neuropsychopharmacol Biol. 2021; 110:110280. (M21, IF= 5.06)*

*Stefan Jerotic, Zora Ignjatovic, Steven M Silverstein, Nadja P Maric. **Structural imaging of the retina in psychosis spectrum disorders: current status and perspectives.** Curr Opin Psychiatry. 2020; 33(5):476-483. (M21, IF=4.74).*

*Stefan Jerotic, Nadja P Maric. **Structural retinal abnormalities as potential markers for psychosis spectrum disorders.** Medicinski podmladak, 2018; 69(3):41-47.*

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Analiza strukture retine u poremećajima iz spektra psihoza“ dr Stefana Jerotića, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju dela biološkog supstrata i uvećavanju znanja vezanog za strukturne promene retine, kao integrativnog dela centralnog nervnog sistema, kod pacijenata sa dijagnozom poremećaja iz spektra psihoza. Pokazano je da kod pacijenata sa poremećajem iz spektra

psihoza postoji istanjenje makularnog regiona, kao i atrofija GC-IPL sloja. Dodatno, pokazano je da ukupna dnevna doza antipsihotika utiče na odnos optičke ekskavacije i diska, kao i na volume optičke ekskavacije. Takođe, ispitivanje polnih razlika u strukturi retine u okviru grupe pacijenata i zdravih ispitanika je prva takva analiza u literaturi uopšte. Pokazano je da postoji upadljivije istanjenje u regionu makule kod pacijentkinja u odnosu na pacijente.

Rezultati ove doktorske disertacije ukazuju na morfološke promene koje se mogu vizuelizovati brzim neinvazivnim metodama kao što je OCT retine. Ovim istraživanjem koje se zasniva na studiji preseka otvara se mogućnost za sprovođenje longitudinalnih studija koje bi pokazale potencijal retinlanih parametara kao markera toka bolesti ili parametra koji bi se mogao koristiti za personalizaciju terapijskog pristupa kod pacijenata sa poremećajima iz spektra psihoza.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima dobre naučne prakse. 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 Stefana Jerotića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 06.04.2022.

Članovi Komisije:

Doc. dr Čedo Miljević

Doc. dr Dijana Risimić

Prof. dr Vojislava Bugarski Ignjatović

Mentor:

Prof. dr Nađa Marić Bojović
