

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ		
<p>1. Датум и орган који је именовано комисију: На својој седници одржаној 27.6.2022. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета Универзитета у Новом Саду именовало је комисију за оцену и одбрану докторске дисертације кандидата Алена Греша</p>		
<p>2. Састав комисије у складу са <i>Правилима докторских студија Универзитета у Новом Саду</i>:</p>		
1.		
Кнежевић Владимир	Ванредни професор	Психијатрија 23.12.2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом саду		председник
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
2.		
Ивановић Ковачевић Светлана	Ванредни професор	Психијатрија 17.7. 2020.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Медицински факултет Нови Сад, Универзитет у Новом саду		Члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
3.		
Јовановић Мирјана	Редовни професор	Психијатрија 31.05.2018.
презиме и име	звање	ужа научна област и датум избора
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу		члан
установа у којој је запослен-а		функција у комисији
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ		
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Ален (Геза) Греш</p>		
<p>2. Датум рођења, општина, држава: 23.05.1986. Загреб, Хрватска</p>		
<p>3. Назив факултета, назив претходно завршеног нивоа студија и стечени стручни/академски</p>		

назив: Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду, Интегрисане академске студије медицине, доктор медицине

4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија:
2013, Докторске академске студије - клиничка медицина

III НАСЛОВ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Утицај вортиоксетина на когнитивне симптоме код болесника са шизофренијом

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страница, поглавља, слика, схема, графикона и сл.

Докторска дисертација је написана на српском језику, латиничним писмом. Има 123 страна А4 формата и садржи све неопходне елементе научног рада који су организовани у 5 поглавља: увод (1-31), циљеви истраживања и радне хипотезе (32-32), материјал и методе (33-40), резултати (41-71), дискусија (72-86), закључци (87-88), литература (89-123).

На самом почетку рукописа се налази кључна документацијска информација на српском и енглеском језику уз сажетак на српском и енглеском језику, у складу са важећим правилима. Дисертација садржи 26 табела, 12 графикона, 1 слику. Увод, приказ добијених резултата и дискусија су написани јасно и разумљиво. У литератури је цитирано 303 референца у складу са вежићим Ванкуверским правилима за цитирање. На крају дисертације је приказан план третмана података.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације: „Утицај вортиоксетина на когнитивне симптоме код болесника са шизофренијом“ је формулисан јасно, у складу са темом истраживања и са садржајем дисертације.

Комисија сматра да је наслов докторске дисертације јасно и прецизно формулисан, да је у потпуном складу са темом дисертације као и са садржајем.

1. **Увод** докторске дисертације је написан изузетно свеобухватно, посебно имајући у виду да је приказана истраживачка проблематика која обухвата испитивање деловања мултимодалног антидепресива вортиоксетина на когнитивне симптоме код болесника са шизофренијом, што представља велики изазов јер до сада није рађено такво истраживање. Уводни део дисертације је подељен у 4 велике целине (Схизофренија, Когнитивне дисфункције у шизофренији, Вортиоксетин, Антипсихотици). Свака целина има своје подцелине. Прва целина (схизофренија) састоји се од подцелина (епидемиологија, етиологија шизофреније, историја шизофреније, дијагноза шизофреније, клиничка слика-симптоми, анхедонија и квалитет живота). Друга целина когнитивне дисфункције у шизофренији нема подцелину. Трећа целина (вортиоксетин) описује механизам дејства, фармакокинетику, метаболизам те даје приказ студија које истражују вортиоксетин и његово дејство. Четврта целина (Антипсихотици) имају 3 подцелине: оланзапин, респеридон и арипипразол.

Комисија сматра да је уводни део свеобухватно и систематично приказа теоријске основе ове веома актуелне проблематике и да је помоћу актуелних и релевантних литературних навода истакнута комплексност проблема истраживања као и неопходност спровођена истраживања.

2. **Циљеви истраживања** су јасно дефинисани, одговарају пријављеној тематици дисертације и омогућају доношење конкретних закључака.

Циљеви истраживања спроведеног у оквиру ове дисертације су били следећи:

Испитати повезаности између употребе вортиоксетина и когнитивне ефикасности код болесника са шизофренијом.

Испитати повезаности између употребе вортиоксетина и присуства депресивних симптома, физичке и социјалне анхедоније код болесника са шизофренијом.

Испитати повезаности између употребе вортиоксетина и квалитета живота (функционални опоравак) код болесника са шизофренијом.

Хипотезе истраживања су логичне и јасно формулисане у складу са циљевима истраживања.

Хипотезе истраживања спроведеног у оквиру ове дисертације су биле следеће:

Болесници са шизофренијом лечени додатном терапијом вортиоксетином показује боље когнитивно постигнуће у памћењу (краткотрајно и дуготрајно), пажњи, логичком закључивању и расуђивању, брзини обраде информација, обради визуелних и звучних информација, језика и говора у односу на болеснике без додатне интервенције.

Болесници са шизофренијом лечени додатном терапијом вортиоксетином ће да имају слабије изражено присуство депресивних симптома, физичке и социјалне анхедоније у односу на болеснике који нису лечени додатном терапијом вортиоксетина.

Болесници са шизофренијом који су лечени додатном терапијом вортиоксетином ће да имају бољи квалитет живота тј. бољи функционални опоравак.

Комисија сматра да су циљеви истраживања и радне хипотезе логично формулисани и аргументовани и да омогућају доношење конкретних закључака.

3. **Материјал и методе** у овом делу дисертације је јасно и прецизно описан начин избора и величина испитиваног узорка испитаника, детаљно су описани критеријуми за укључивање болесника у студију као и критеријуми за искључивање болесника из студије. Методологија израде дисертације је прецизно наведена у складу са принципима научно истраживачког рада у медицинским наукама, и у потпуности омогућава понављање истраживања.

У истраживању је учествовало 120 болесника са шизофренијом који су рандомизацијом 1:1 били поделени у две групе (третманска и контролна). Свака група се поделила у 3

подгрупе. Третманска група од 60 болесника који су били на монотерапији антипсихотика нове генерације: 20 болесника су били на оланзапину, 20 болесника на рисперидону и 20 болесника на арипипразолу, примали су антидепресив вортиоксетин. Контролна група од 60 болесника (која је исто била на монотерапији антипсихотика нове генерације: 20 болесника су били на оланзапину, 20 болесника на рисперидону и 20 болесника на арипипразолу) нису примили антидепресив вортиоксетин. Вортиоксетин се давао у дози од 10 мг (која се по потреби могла да се смањи на 5 мг у случају лоше подношљивости).

Истраживање је трајало 12 недеља, а болесници су тестирани 3 пута (на почетку истраживања, након 2 месеца и на крају истраживања).

Коришћене су мерне скале (M.I.N.I., Општи конструисани упитник, PANSS, CDSS, WHOQOL-BREF, Charman за социјалну и физичку анхедонију, Wechsler WMS-IV (субестови видна репродукција I и логичко памћење I), MMSE и MoCa.

Од статистичких метода за анализу података ове проспективне студије користиле су се дескриптивне статистичке методе (фреквенције, процент, аритметичка средина, стандардне девијације, минимум, максимум, Skewness/закривљеност, Kurtosis/спљоштеност), генерални линеарни модели, факторијална анализа коваријанце, нацрта 2x3 плус коваријат.

Комисија сматра да је начин одабира и укључивања испитаника у истраживање као и методологија израде анализа у потпуности одговарајућа за постављене циљеве и хипотезе, и да су помоћу наведених метода добијени актуелни и квалитетни научни резултати.

4. **Резултати** истраживања су прегледно и јасно приказани у виду графикана и табела праћени описима. На изузетно прегледан начин је приказана разлика у вредностима испитиваних параметара. Резултати показују да код болесника са шизофренијом постоји побољшање когнитивних функција, смањење депресивних симптома, физичке и социјалне анхедоније те побољшање квалитета живота тј. функционални опоравак у групи која је третирана вортиоксетином у односу на групу која није.

Резултати произилазе из примењене методологије и одговарајуће статистичке обраде података.

Комисија сматра да су истраживањем добијени оригинални резултати, као и да су приказани прегледно и систематично уз коришћење адекватних метода статистичке обраде података.

5. **Дискусија** кандидат критички анализира добијене резултате и уверљиво упоређује са резултатима из литературе. Дискусија је свеобухватна и јасно написана. Кандидат систематично дискутује сваку целину из поглавља Резултати, уз јасно тумачење сопствених резултата. Кандидат је показао завидно познавање литературе у оквиру проблематике којом се бави ова докторска дисертација, уз критички одабране и актуелне литературне податке. У дискусији нису констатоване нелогичности.

Комисија сматра да је дискусија исцрпна, прецизна и свеобухватна, написана на адекватан начин. Резултати су јасно и систематично уз критички осврт поређени са актуелном литературом, што значајно доприноси вредности ове дисертације.

Научни и практични допринос истраживања ово је истраживање пионир у описивању предвиђању и разумевању ефеката вортиоксетина на когницију депресивне и анхедоничне симптоме, а последично и на квалитет живота код болесника са шизофренијом.

Комисија сматра да истраживање и њени резултати имају велику научну и практичну вредност за клиничаре и болеснике.

6. **Закључци** Закључци дисертације су прецизни, јасно формулисани, приказани прегледно и утемељени на резултатима истраживања. Изнети закључци су у складу са постављеним циљевима докторске дисертације. Добијени закључци могу имати велику употребну вредност у лечењу когнитивних оштећења код болесника са шизофренијом.

Комисија сматра да су изнети закључци утемељени на представљеним резултатима истраживања и да су приказани на врло јасан и прецизан начин.

7. **Литература** која је коришћена је релевантна и актуелна у односу на тему истраживања,

библиографске јединице су наведене на одговарајући начин.

Комисија сматра да су литературни наводи актуелни и да су одабрани на одговарајући начин, како за приказ актуелне проблематике која је подстакла истраживање, тако и за тумачење резултата и упоређивање резултата са другим студијама.

На основу вредновања појединих делова докторске дисертације

Комисија позитивно оцењује све делове докторске дисертације, односно дисертацију као целину.

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ:

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у складу са *Правилма докторских студија Универзитета у Новом Саду* који је повезан са садржајем докторске дисертације. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду уредника часописа о томе.

1. **Greš A**, Šagud M, Dickov A. Effect of vortioxetine on the quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*. 2022. prihvaćen za objavljivanje **M23**
2. Šagud M, Petrović B, Vilibić M, Mihaljević-Peješ A, Vuksan-Ćusa B, Radoš I, **Greš A**, Trkulja, V. The relationship among psychopathology, religiosity, and nicotine dependence in Croatian war veterans with posttraumatic stress disorder. *Croatian Medical Journal*. 2018;59(4):165-177. **M23**
3. **Greš A**, Radovančević Lj, Esapović Greš N. Međuovisnost nuspojava s komorbiditetima u senescencij. *Pharmaca*. 2019;Suppl 2:61. **M52**
4. **Greš A**, Radovančević Lj, Esapović Greš N. Spirituality and hagiomedicine—in two holders. *Psychiatria Danubina*. 2018;30 Suppl 1:23. **M23**
5. **Greš A**, Radovančević Lj. Kvaliteta života kao doprinos prirode zdravlju. *Zbornik radova Klanjec*. 2018; 33-36. **M53**
6. **Greš A**, Radovančević Lj. Utjecaj kreativnih aktivnosti na dužinu života. *Liječnički vjesnik*. 2016; 138(2):108. **M52**
7. **Greš A**, Esapović Greš N. Odnos sekundarne dobiti prema progresivnoj gratifikaciji. *Socijalna psihijatrija*. 2015;43(3):151-155. **M51**
8. Tanasković N, Jarić D, **Greš A**, Kovač K. Da li je astma uvek samo astma?. *Respiratio*. 2015;5(1-2):98-105. **M53**
9. **Greš A**, Jarić D, Tanasković N. Psihološki aspekti astme. *Respiratio*. 2015;5 (1-2):165-169. **M53**

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА:

1. Испитаници који су били изложени третману вортиоксетином показали су статистички значајно боље резултате на скалама логичког памћења, видној репродукцији те скалама MMSE и MoCa које мере пажњу, памћење, логичко закључивање, обраду визуелних и звучних информација, језика и говора. Пронађене су умерене величине ефеката вортиоксетина на наведене параметре когнитивног функционисања.
2. Болесници лечени додатном терапијом вортиоксетином показали су статистички значајно мање нивое симптома депресије, физичке и социјалне анхедоније. Јачина ефекта је била блага на симптоме депресије те јака на физичку и социјалну анхедонију.
3. Оболели од шизофреније који су третирани додатном терапијом вортиоксетином су показали статистички значајно већу процену свих аспеката квалитета живота: опште задовољство животом и задовољство здрављем те веће резултате на физичком, психичком, социјалном и околинском домену квалитета живота. Измерени су благи ефекти употребе вортиоксетина на опште задовољство животом, задовољство здрављем, социјални и околински домен те умерени ефекат употребе вортиоксетина на физички и психички домен квалитета живота.

Комисија сматра да су закључци концизни, изведени на основ резултата и постављених циљева сукладно са пријавом теме.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА:

Мишљење комисије је да су резултати добијени током израде дисертације приказани јасно, прегледно и систематично, коришћене су прегледне и разумљиве табеле и графикони. Резултати су обрађени помоћу одговарајућих статистичких метода, тумачени су и анализирани на одговарајући

<p>начин, стручно и компетентно упоређивани са доступним релевантним литературним подацима. Закључци истраживања произилазе из добијених резултата, а њихова научна интерпретација је исход несумњиве детаљне упућености кандидата у проблематику која је обрађена у дисертацији. Рад је прошао проверу плагијата те је износио 4%.</p> <p>Комисија позитивно оцењује начин на који су резултати приказани и тумачени.</p>
<p>IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:</p> <p>Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме?</p> <p>Комисија сматра да је докторска дисертација написана у складу са образложењем које је достављено у пријави.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе?</p> <p>Комисија сматра да је дисертација урађена у складу са савременим принципима научноистраживачког рада и да у себи садржи све битне елементе на основу којих би се истраживање могло поновити. Дисертација је резултат самосталног истраживања кандидата.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци?</p> <p>Комисија сматра да је најзначајнији научни допринос проведеног истраживања односи се на чињеницу да су ефекти употребе вортиоксетина код болесника са схизофренијом до сада веома мало клинички испитани, а посебно на широк спектар попутних симптома који долазе са болешћу. Зато је ово истраживање пионир у описивању, предвиђању и разумевању ефеката вортиоксетина на когницију, депресивне и анхедоничне симптоме, а последично и квалитет живота код болесника са схизофренијом. Ово ствара темељ за надоградњу сазнања о ефекту вортиоксетина код будућих истраживања.</p> <p>Са практичне тачке гледишта, неоспорно је да сазнања о постојању додатног медикамента који може да побољша когнитивне функције те умањи остале симптоме који су последица схизофреније, као и побољша квалитет живота болесника, има високу вредност за клиничаре и саме болеснике.</p> <p>На основу добијених резултата и изведених закључака, комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Алена Греша представља оригиналан допринос медицинској науци и да омогућава боље разумевање когнитивне дисфункције код болесника са схизофренијом те да примена вортиоксетина код таквих болесника побољшава когницију и функционалност.</p>
<p>4. Који су недостаци дисертације и какав је њихов утицај на резултат истраживања?</p> <p>Комисија сматра да је дисертација урађена без уочљивих недостатака који би могли утицати на резултате истраживања и умањити њену научну вредност.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p> <p>На основу наведеног, комисија предлаже:</p>
<p>а) да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана;</p> <p>б) да се докторска дисертација врати кандидату на дораду (да се допуни односно измени);</p> <p>в) да се докторска дисертација одбије.</p> <p>На основу позитивно вредноване докторске дисертације у целини, Комисија за оцену докторске дисертације предлаже Наставно научног већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација кандидата др Алена Греша под насловом „ Утицај вортиоксетина на когнитивне симптоме код болесника са схизофренијом“ прихвати и да се кандидату др Алену Грешу омогући поступак јавне одбране.</p>

Место и датум: Нови Сад,

1. Име, презиме, звање и потпис
Владимир Кнежевић, ванредни професор

_____, председник

2. Име, презиме, звање и потпис
Светлана Ивановић Ковачевић,
ванредни професор

_____, члан

3. Име, презиме, звање и потпис
Мирјана Јовановић, редовни професор

_____, члан

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај и да исти потпише.