

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Датум и орган који је именовао комисију 27.12.2016. Научно-наставно веће Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду 2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен: <ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Сања Стојановић, редовни професор, ужа научна област: радиологија, 15.10.2009.год., Медицински факултет Универзитета у Новом Саду, Центар за радиологију Клиничког центра Војводине, Нови Сад 2. Проф. др Милош Лучић, редовни професор, ужа научна област: радиологија, 29.03.2015.год., Медицински факултет Универзитета у Новом Саду; Центар за имидинг дијагностику Института за онкологију Војводине, Сремска Каменица 3. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор, ужа научна област: неурологија, 02.10.2012.год., Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду; Клиника за неурологију ВМА, Београд
II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Име, име једног родитеља, презиме: Дејан, Живко, Костић 2. Датум рођења, општина, држава: 21.02.1970., Савски венац, Београд, Србија 3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет Универзитета у Београду, општа медицина, доктор медицине 4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија 2010/2011, клиничка медицина 5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: 6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
„Морфологија акутних плакова мултипле склерозе на секвенци протонске густине при магнетнорезонантом снимању ендокранијума: значај у процени развоја болести”

IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикана и сл.

Докторска дисертација је написана на 143 страни и подељена у седам поглавља: увод (31 стране), циљеви и хипотезе истраживања (2 стране), материјал и методе (8 страна), резултати (56 страна), дискусија (22 стране), закључак (3 стране), литература (19 страна) и прилог (2 стране). Докторска дисертација је илустрована са 15 слика, 28 графикана и 52 табеле. Цитирано је 216 литературна навода.

V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Наслов докторске дисертације је јасно дефинисан, одражава суштину испитиване проблематике и директно указује на циљ испитивања

Увод:

у уводном делу и теоретском разматрању кандидат је кратко, јасно и прецизно, користећи најактуелније литературне податке, изложио тренутна сазнања о епидемиологији, етиологији, патогенези МС, клиничком току и формама болести са посебним акцентом на радиолошке дијагностичке процедуре. Дат је преглед конвенционалних и напредних МР техника снимања које се користе у дијагностици и праћењу овог обољења. Посебно су сагледани дијагностички МР критеријуми и важећи стандардитзовани протоколи снимања. Кандидат у уводном делу говори и о лошој повезаности између клиничког и МР морфолошког налаза, издвајајући при томе налазе спроведених студија које су испитивале МР параметре и њихову корелацију са степеном функционалне онеспособљености и показатељима прогресије болести код оболелих од МС.

Уводни део дисертације је на сажет начин представио најновија сазнања о проблематици изнетој у наслову.

Циљеви истраживања и хипотеза рада:

циљеви истраживања су јасно дефинисани:

1. Утврдити, применом *PD* секвенце, МР морфолошке параметре иницијално детектованих акутних плакова МС - локализацију, васкуларну територију, димензије, максималну површину, хомогеност и интензитет сигнала.
2. Проценити да ли постоји и каква је значајност разлике утврђених МР морфолошких параметара акутних плакова између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.
3. Утврдити, применом *PD* секвенце, на сукцесивним МР праћењима у току краткорочног и дугорочног МР праћења локализацију, васкуларну територију, димензије, максималну површину, хомогеност и интензитет сигнала иницијално детектованих акутних плакова МС.
4. Проценити да ли постоји и каква је значајност разлике у промени МР морфологије акутних плакова МС у току краткорочног и дугорочног МР праћења између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.

У складу са циљевима истраживања хипотезе су јасно дефинисане:

1. Постоје типични параметри МР морфологије иницијално детектованих акутних плакова МС утврђених применом *PD* секвенце.
2. Иницијална МР морфологија акутних плакова МС, утврђена применом *PD* секвенце, статистички се значајно разликује између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.
3. Постоје типичне промене параметара МР морфологије акутних плакова МС у краткорочном и дугорочном времену МР праћења утврђених применом *PD* секвенца.

4. Промена МР морфологије акутног плака МС у времену утврђена краткорочним и дугорочним МР праћењем, уз примену *PD* секвенце, статистички се значајно разликује између испитаника са позитивним клиничким исходом болести у односу на испитанике са негативним клиничким исходом болести.

Циљеви истраживања и хипотеза дисертације су јасно формулисани. Комисија сматра да имају пуно научно и друштвено оправдање, да су засновани на научно признатим методама, да одговарају актуелности теме и оцењује их позитивно.

Материјал и методе:

у методологији је детаљно изложен начин регрутовања испитаника, прикупљања, обраде и презентације резултата. Дати су детаљни критеријуми укључивања и искључивања из студије. Описан је протокол МР снимања, као и начин утврђивања клиничких параметара код испитаника.

Дефинисане су примењене статистичке методе и начини приказивања резултата. Поставка методологије је таква да се истраживање може поновити.

Материјал и методологија истраживања су детаљно описани у дисертацији, прикладно одабрани и по мишљењу Комисије адекватни и подобни за ову докторску дисертацију.

Резултати:

резултати истраживања су подељени у више целина због разумљивости и јасније прегледности.

У првом делу резултата приказане су опште карактеристике узорка: демографске карактеристике испитиване групе коју су чинила 29 оболелих од релапсно-ремитентне форме МС. Испитивани узорак чинила су 249 акутна МС плака који су према облику разврстани у 3 посебне групе. У другом делу резултата анализирани су МР параметри иницијално детектованих плакова. Од укупног броја приказаних акутних лезија половна је имала хомоген, 30% тачкасто-ексцентрични, а 20% прстенаст облик. Највеће дијаметре и површину на аксијалним *PD* скенграмима имале су прстенасте, а најмање хомогене лезије. Између свих група лезија постоји статистички значајна разлика. Такође, поређењем интензитета сигнала лезија утврђено је да највећу вредност имају прстенасти, а најмању тачкасто-ексцентрични плакови. Статистички значајна разлика по интензитету сигнала постоји између прстенастих плакова и остале две групе, а да између тачкасто-ексцентричних и хомогених облика плакова разлика није статистички значајна. У трећем делу резултата анализирани су разлике МР параметара иницијално детектованих акутних плакова код испитаника са позитивним и негативним клиничким током болести, при чему статистички значајне разлике нисмо добили статистички значајне разлике нити у јединственом узорку лезија нити између дефинисаних група лезија. У четвртом делу резултата анализиране су промене МР параметара током времена праћења. Током овог периода уочено је да се поједине лезије не прате до краја истраживања и да је њихов проценат скоро једнак и у укупном броју лезија и у оквиру група облика и износи око 21%. Утврђено је и да постоји статистички значајна разлика у вредности површине нестајућих лезија у односу на перманентне. У групи перманентних плакова значајно више вредности ИС имају прстенасте лезије у односу на остала два облика као и у односу на сва три облика нестајућих плакова. Такође, у групи перманентних плакова, вредности површине су статистички значајне између сва три облика лезија, док у групи нестајућих плакова прстенасте лезије показују значајно већу површину у односу на остала два облика. Током времена долази до промене облика самих плакова као и флукуација вредности МР параметара (површине и интензитета сигнала) на *PD* скенограмима. Праћењем промена на нативним *T1W* скенограмима утврђена статистички значајна разлика између облика по настајању акутних и хроничних „црних рупа“. Статистичка анализа је показала да је промена вредности ИС плакова, на *PD* секвенци, током времена предиктор клиничког тока болести. Такође, анализа повезаности промена морфолошких параметара група акутних плакова према облику добијених применом *PD* секвенце током времена са клиничким параметрима болести показала је постојање статистички значајне разлике по интензитету сигнала за хомогене плакове током целог периода праћења за

оба клиничка параметра, док је статистички значајна разлика по површини утврђена за хомогене плакове за период од 24 месеца код испитаника чији је исход тока болести одређен применом *MSSS* скорa.

Резултати истраживања су уверљиво, разумљиво и прегледно приказани и адекватно статистички анализирани.

Дискусија:

дискусија је приказана прегледно и при томе исцрпно анализира добијене резултате уз њихово упоређивање са доступним литературним подацима из области која је предмет истраживања докторске дисертације. Добијени резултати јасно су тумачени, на прикладан начин анализирани и логички повезани са литературним наводима. Дискусија је свеобухватна, прецизно и јасно написана а коментари и тимачење добијених резултата су логични и прихватљиви.

У дискусији кандидат је систематично, јасно и стручно образложио додијене резултате и упоредио их са актуелним и критички одабраним литературним подацима

Литература:

Изабрана литература је добро одабрана и обухвата велики број научних и стручних радова објављених у водећим светским и домаћим часописима.

Сви садржани литературни подаци су актуелни, критички одабрани и уверљиви. Библиографија је навођена по опште усвојеним правилима.

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 часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

1. Kostić S, Kolić I, Raičević R, Stojanović Z, Kostić D, Dinčić E. Insulin resistance in drug naive patients with multiple sclerosis. *Vojnosanitet pregled*. 2016 OnLine-First (00):82-82. DOI:10.2298/VSP160218082K. (M23)
2. Kostic D, Brkic-Georgievski B, Jovanovski A, Kostic S, Ivetic D, Sekulovic L. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72 (8):735-9. (M23)
3. Ivetic D, Pavlicevic G, Antic B, Kostic D. Multiple lateral sinus pericranii - A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2015 Sep;72(9):845-9. (M23)
4. Kostic S, Pasovski V, Krsmanovic Z, Boskovic Z, Kostic D, Jovanovski A, Jovic-Stosic J. Bilateral hippocampal infarction and amnesia: A case report. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(6):545-51.
5. Kostic D, Jovanovski A, Georgievski-Brkić B, Sekulović L, Radovinović-Tasić S, Kostić S. Idiopathic hypoparatiroidism – case report, *Neuroradiology* 2015; 57(Supll 1):S178. (M34)

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

Резултати спроведеног истраживања указују на следеће:

1. Акутни плакови су у 91% локализовани супратенторијално, а у 9% случајева инфратенторијално. Супратенторијални плакови су скоро подједнако локализовани перивентрикуларно, субкортикално и у дубокој белој мозданој маси, док су, иако у малом проценту (2-3%), подједнако заступљени у корпусу калозуму и базалним ганглијама.
2. На аксијалним *T1W* скенограмима урађеним десет минута након администрације контрастног средства могу се диферентовати три облика акутних плакова: хомогени, тачкасто-ексцентрични и прстенасти. Половина свих акутних плакова била је хомогеног облика, 20% прстенастог, а тачкасто-ексцентричних је било 30% од укупног броја лезија. Највећи број сва три облика плака (54-60%) локализован је у територији коју иригира средња церебрална артерија (лат. *arteria cerebri media*, *АСМ*). Истовремено, сва три облика акутног плака се у високом проценту (58-69%) налазе у регији која припада дубоком (медуларном) венском систему.
3. Само два акутна плака су показивала постконтрастно појачање интензитета сигнала дуже од два месеца; један три месеца, други седам месеци.
4. Највеће просечне вредности дијаметара и површине има прстенаст, а најмање хомоген облик акутног плака. Између свих група облика постоји статистички значајна разлика. Такође, највећу просечну вредност интензитета сигнала на *PD* аксијалним скенограмима има прстенасти облик плакова. Иако најмању просечну вредност интензитета сигнала имају тачкасто-ексцентричне лезије, разлика вредности ИС између њих и хомогених није статистички значајна за разлику од односа између прстенастих и остале две групе лезија.
5. Поређењем морфолошких карактеристика (површине и интензитета сигнала) акутних плакова на *PD* секвенци између испитаника са различитим клиничким исходом болести (посебно утврђених *EDSS* скалом и посебно утврђених *MSSS* скором) нисмо добили статистички значајне разлике нити у јединственом узорку лезија нити између дефинисаних група лезија.
6. Процент плакова који нестају током времена приближно је исти за све три групе облика плакова и креће се у распону од 20.5 до 23.9, просечно 21.3 процента за укупни број свих лезија. Површина нестајућих лезија статистички је значајно мања у односу на површину перманентних лезија, али нема статистички значајне разлике у вредностима ИС. Не постоји доминација одређене групе нестајућих лезија у односу на време нестајања.
7. У групи перманентних плакова значајно више вредности ИС имају прстенасте лезије у односу на остала два облика као и у односу на сва три облика нестајућих плакова. Такође, у групи перманентних плакова, вредности површине су статистички значајне између сва три облика лезија, док у групи нестајућих плакова прстенасте лезије показују значајно већу површину у односу на остала два облика. Разлике у површини перманентних и нестајућих плакова хомогеног и тачкасто-ексцентричног облика су близу статистичке значајности. Површина ова два облика може имати утицај на нестајање лезија.
8. Током времена долази до промене облика самих плакова на *PD* скенограмима. Вредност површине тачкасто-ексцентричних и прстенастих лезија током времена опада до приближно 26-ог месеца праћења када задржава приближно исте вредности до краја истраживања. За разлику од њих, просечна вредност површине прстенастих лезија опада до 16-ог месеца када почиње да расте до 24-ог месеца, а затим опет опада до краја истраживања.
9. Анализом је утврђена статистички значајна разлика између облика по настајању акутних и хроничних „црних рупа“. Прстенасти плак има за 4,086 пута већу вероватноћу настанка акутне „црне рупе“ у односу на хомогени плак, а тачкасто-ексцентрични за 1,49 пута у односу на такође хомогени плак. Акутни плакови вишег ИС и веће површине имају већу склоност ка настанку акутних „црних рупа“ а касније и хроничних „црних рупа“ при чему је вредност ИС предиктор настанка „црних рупа“. Највећи капацитет опоравка има хомогени облик акутних плакова, а најмањи акутни плакови прстенастог облика.

10. Није утврђена повезаност иницијалних морфолошких параметара акутног плака добијених применом *PD* секвенце са клиничким параметрима болести. Анализом промене ИС јединственог узорка плакова у односу на позитиван и негативан клинички ток болести утврђен помоћу оба клиничка параметра посебно, утврдили смо да је смањење његове вредности током времена праћења, предиктор позитивног тока болести за оба клиничка параметра. Мања вредност ИС код хомогеног плака може бити предиктор позитивног клиничког тока по оба клиничка параметра, док мања вредност површине хомогеног плака може бити предиктор позитивног клиничког тока одређен применом *MSSS* скорa за период од 24 месеца у односу на иницијални преглед.
11. У групи испитаника са негативним клиничким током одређеним према оба клиничка параметра, престанак примене имуномодулаторне терапије узроковао је пораст вредности ИС након 24 месеца праћења. Имуномодулаторна терапија подједнако утиче на вредности површине плакова код обе групе испитаника током времена праћења.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Кандидат је показао систематичан научно-истраживачки приступ у анализи великог броја прикупљених података. Резултати истраживања у односу на постављене циљеве приказани су систематично, јасно и прегледно помоћу табела, графикона и слика уз одговарајуће тумачење у тексту. Подаци добијени у току истраживања обрађени су и анализирани помоћу адекватних статистичких тестова. Кандидата је резултате дисертације јасно и прецизно тумачио и поредио са резултатима истраживања домаћих и страних аутора.

Комисија закључује да се приказ и тумачење резултата истраживања, које је спроведено у оквиру докторске дисертације, могу сматрати адекватним и коректним, те даје позитивну оцену за начин приказа и тумачење резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

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:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме
Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.

2. Да ли дисертација садржи све битне елементе
Дисертација садржи све битне елементе научног рада на основу којих би истраживање могло бити поновљено.

3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци
Дисертацију карактерише значајан научни допринос јер је по први пут на основу резултата добијених праћењем карактеристика акутних плакова мултипле склерозе на *PD* скенограмима извршена подела плакова према облику постконтрастног појачања интензитета сигнала на три групе и анализирана дистрибуција тако одређених група по анатомској локализацији, припадности одређеном артеријском сливу и венском систему. Такође, ово је прво истраживање у свету рађено апаратом јачине магнетног поља од 3Т које детектује нестајање лезија на *PD* скенограмима током времена праћења. Резултате ове докторске дисертације је могуће применити у рутинској клиничкој пракси у предикцији исхода клиничког тока оболелих од *МС*.

4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
Докторска дисертација не садржи формалне нити суштинске недостатке који би могли утицати на резултате истраживања.

X ПРЕДЛОГ:
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:
На основу укупне оцене дисертације, Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Новом Саду и Сенату Универзитета у Новом Саду да се докторска дисертација Дејана Костића под насловом „ Морфологија акутних плакова мултипле склерозе на секвенци протонске густине при магнетнорезонантом снимању ендокранијума: значај у процени развоја болести ” прихвати и кандидату одобри одбрана.

датум:

06.02.2017.

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Проф. др Сања Стојановић

Проф. др Милош Лучић

Проф. др Евица Динчић

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.