

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Организација	09.11.2020	Датум	
01	10342	ПРЕДСЕДНИК	

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 09.09.2020. године, одлуком бр. IV-03-594/28 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе**” кандидата Снежане Лазаревић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Тихомир Илић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*, председник;
2. **Доц. др Иван Срејовић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Доц. др Милица Боровчанин**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Снежане Лазаревић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Снежане Лазаревић под називом „**Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе**”, урађена под менторством проф. др Светлане Милетић Дракулић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем предиктивне вредности евоцираних потенцијала (ЕП) на достизање повољног исхода дугогодишњег лечења пацијената са релапсно-ремитентном мултиплом склерозом (РРМС) услед примене имуномодулаторне терапије прве линије, као и проценом значаја ЕП-а као показатеља когнитивног оштећења, и утицаја депресије и замора на ЕП и крајњи исход лечења.

Мултипла склероза (МС) је хронична, аутоимунска болест централног нервног система (ЦНС) код које се инфламација, демиелинизација и губитак аксона дешавају од почетка болести. Код већине пацијената, клиничке манифестације укључују симптоме од стране моторног и сензитивног нервног система, видног пута и аутономног нервног система, али су такође присутни нелокализујући знаци, од којих је замор најзаступљенији. Дијагноза релапсно ремитентне мултипле склерозе се поставља на основу клиничког налаза, код пацијената који су имали два или више неуролошких погоршања.

Спроведено је ретроспективно и проспективно истраживање у коме су пацијенти подељени у две групе у зависности од тога да ли су лечени имуномодулаторном терапијом прве линије или нису, да ли су имали оптички неуритис или нису, и праћени су током две, пет или десет година. Увидом у медицинску документацију добијени су налази визуелних евоцираних потенцијала (ВЕП) и когнитивних ЕП на почетку болести, и у оквиру вишегодишњег праћења рађени ВЕП и когнитивни ЕП и у налазима измерене амплитуда и латенца таласа као и реакционо време когнитивних ЕП. Сваком пацијенту је одређен степен онеспособљености EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). Когнитивне функције су процењене коришћењем стандардних тестова: PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) и SDMT (*Symbol Digit Modalities Test*). Степен депресивности и замора процењени су помоћу Бекове скале депресивности, скале јачине замора и скале утицаја замора. Рађена им је магнетна резонанца ендокранијума. Пацијенти су на основу крајњег исхода лечења -

NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*) подељени на групу пацијентата који су достигли NEDA-3, као повољан исход лечења имуномодулаторном терапијом, и на групу пацијената који нису достигли NEDA-3 упркос примени исте.

Пацијенти који имају уредан налаз ВЕП имају око шест пута већу шансу за достизање повољног исхода лечења. Налаз ВЕП може имати значајну предиктивну вредност на достизање повољног исхода лечења оболелих од РРМС. Депресија утиче на повећање онеспособљености и когнитивно оштећење упркос лечењу имуномодулаторном терапијом прве линије. Депресија и замор позитивно корелирају, и имају негативан утицај на когнитивне функције испитане неуропсихолошким тестовима. Депресија и замор немају утицаја на амплитуду и латенцу когнитивних ЕП-а. Амплитуда и латенца когнитивних ЕП-а не могу учествовати у процени ризика за развој когнитивних оштећења код пацијената са РРМС.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*” и „*KoBSON*”, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*multiple sclerosis*”, „*event-related potentials*”, „*depression*”, „*fatigue*”, „*relapsing–remitting multiple sclerosis*” и „*cognitive functions*”, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Снежане Лазаревић под називом „Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе” представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Снежана Р. Лазаревић је рођена 30. 09. 1985. године у Ужицу. Медицински факултет у Крагујевцу је завршила 31.03.2011. са просечном оценом 8,61. Обавила је обавезни лекарски стаж и положила стручни испит у новембру 2011. године. Од августа 2012. године ради као лекар на стручном усавршавању на Клиници за неурологију КЦ Крагујевац. Школске 2012/2013. године уписала је Докторске академске студије на

Факултету медицинских наука у Крагујевцу, изборно подручје Неуронауке. Од 19.9.2013. године је у радном односу на Факултету медицинских наука, најпре као сарадник у настави, истраживач приправник, истраживач сарадник а затим као асистент за ужу научну област Неурологија. Специјалистички испит је положила 23.10.2019., а од маја 2020. године запослена као специјалиста неурологије у Клиници за неурологију Клиничког центра у Крагујевцу.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведеног под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Lazarevic S**, Azanjac Arsic A, Aleksic D, Toncev G, Miletic-Drakulic S. Depression and Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis Have No Influence on the Parameters of Cognitive Evoked Potentials. *J Clin Neurophysiol.* 2019. doi: 10.1097/WNP.0000000000000640. **M23**
2. Aleksic D, Miletic-Drakulic S, Boskovic-Matic T, **Simovic S**, Toncev G. Unusual case of stroke related to Kocuria Kristinae endocarditis treated with surgical procedure. *Hippokratia.* 2016;20(3):231-34. **M23**
3. **Simovic S**, Aleksic D, Boskovic Matic T, Vesic K, Toncev S, Miletic Drakulic S, Toncev G. Temporal variations of stroke occurrence. *Ser J Exp Clin Res* 2017;18(1):33-38. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Сprovedено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Снежане Лазаревић садржи следећа поглавља: Увод, Циљ истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 68 страна и има 26 табела и 6 графикана. Поглавље Литература садржи 234 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о епидемиологији и етиологији мултипле склерозе, клиничком испољавању мултипле склерозе и оптичком неуритису, као и депресији, замору и когнитивном оштећењу у оквиру мултипле склерозе. Такође, објашњени су предиктивни фактори за клинички исход, као и значај когнитивних и визуелних евоцираних потенцијала.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита предиктивну вредност евоцираних потенцијала на достизање повољног исхода дугогодишњег лечења пацијената са релапсно-ремитентном мултиплом склерозом уз примену имуномодулаторне терапије прве линије, да процени значај евоцираних потенцијала као показатеља когнитивног оштећења, као и да испита да ли депресија и замор утичу на евоциране потенцијале и крајњи исход лечења.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударaju се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као ретроспективно и проспективно клиничко истраживање у коме су пацијенти подељени у две групе у зависности од тога да ли су лечени имуномодулаторном терапијом прве линије и да ли су имали оптички неуритис, и праћени су током две, пет или десет година. Увидом у медицинску документацију добијени су налази визуелних евоцираних потенцијала и когнитивних евоцираних потенцијала на почетку болести, и у оквиру вишегодишњег праћења рађени су визуелни евоцирани потенцијали и когнитивни евоцирани потенцијали и у налазима измерене амплитуда и латенца таласа као и реакционо време когнитивних евоцираних потенцијала. Сваком пацијенту је одређен степен онеспособљености EDSS (Expanded Disability Status Scale). Когнитивне функције су процењене коришћењем стандардних тестова: PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) и SDMT (Symbol Digit Modalities Test). Према протоколу клиничке студије је било предвиђено да се у оквиру неуропсихолошке батерије примени и Кратка скала за когнитивну процену BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis), примена скале није била могућа пошто њена валидација још увек није спроведена, али комисија констатује да су постављени циљеви који се тичу испитивања когнитивних функција досегнути. Степен депресивности и замора процењени су помоћу Бекове скале депресивности, скале јачине

замора и скале утицаја замора. Рађена им је магнетна резонанца ендокранијума. Пацијенти су на основу крајњег исхода лечења - NEDA-3 (No Evidence Of Disease Activity) подељени на групу пацијентата који су достигли NEDA-3, као повољан исход лечења имуномодулаторном терапијом, и на групу пацијентата који нису достигли NEDA-3 упркос примени исте.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 26) и графиконима (укупно 6). Показано је да пацијенти који имају уредан налаз визуелних евоцираних потенцијала имају око шест пута већу шансу за достизање повољног исхода лечења. Налаз визуелних евоцираних потенцијала може имати значајну предиктивну вредност на достизање повољног исхода лечења оболелих од релапсно-ремитентне мултипле склерозе. Депресија утиче на повећање онеспособљености и когнитивно оштећење упркос лечењу имуномодулаторном терапијом прве линије. Депресија и замор позитивно корелирају, и имају негативан утицај на когнитивне функције испитане неуропсихолошким тестовима. Депресија и замор немају утицаја на амплитуду и латенцу когнитивних евоцираних потенцијала. Амплитуда и латенца когнитивних евоцираних потенцијала не могу да се користе у процени ризика за развој когнитивних оштећења код пацијентата са релапсно-ремитентном мултиплом склерозом.

У поглављу „Дискусија” детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је образложен значај визуелних евоцираних потенцијала у предикцији достизања повољног исхода лечења оболелих од релапсно-ремитентне мултипле склерозе, примене имуномодулаторне терапије на ризик настајања онеспособљености, као и утицаја депресије и замора на когнитивне функције испитане неуропсихолошким тестовима.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Снежане Лазаревић под називом „Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања могу да се изведу закључци да налаз визуелних евоцираних потенцијала (ВЕП) може имати значајну предиктивну вредност за достизање повољног исхода лечења оболелих од релапсно-ремитентне мултипле склерозе. Вредност

ВЕРП скора на левом оку, као и латенце на левом оку на почетку болести код оболелих који су примали имуномодулаторну терапију прве линије су имале предиктивну вредност на достизање NEDA-3 током више година. Налаз визуелних евоцираних потенцијала се разликује код пацијената који су лечени имуномодулаторном терапијом у односу на пацијенте без терапије. Депресија и замор су учесталији код пацијената који нису на имуномодулаторној терапији. Депресија и замор не утичу на налаз латенци и амплитуда когнитивних евоцираних потенцијала. Пацијенти који имају депресију и замор имају продужено реакционо време. Оболели од мултипле склерозе имају пет пута већи ризик од појаве депресије у односу на општу популацију. Промене у налазима амплитуда и латенци евоцираних потенцијала не корелирају са променама физичке онеспособљености, променама у степену замора и депресије праћене током пет година. Код пацијената без терапије дошло је до повећања левостране латенце, а код пацијената са терапијом до незнатног смањења. Латенце су значајно продужене, а амплитуде снижене на оку захваћеном ретробулбарним неуритисом код пацијената који нису користили имуномодулаторну терапију прве линије у односу на пацијенте који су имали имуномодулаторну терапију.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и веома важан допринос разумевању и евентуалној примени визуелних и когнитивних евоцираних потенцијала у предикцији клиничког исхода релапсно-ремитентне мултипле склерозе, као и ефеката примене имуномодулаторне терапије као једног од најновијих модалитета лечења.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Lazarevic S, Azanjac Arsic A, Aleksic D, Toncev G, Miletic-Drakulic S.** Depression and Fatigue in Patients With Multiple Sclerosis Have No Influence on the Parameters of Cognitive Evoked Potentials. *J Clin Neurophysiol.* 2019. doi: 10.1097/WNP.0000000000000640. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Снежане Лазаревић под називом „**Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе**” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Снежане Лазаревић, под менторством проф. др Светлане Милетић Дракулић, представља оригинални научни допринос у испитивању предиктивне вредности евоцираних потенцијала на клинички исход релапсно-ремитентне мултипле склерозе.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Предиктивна вредност евоцираних потенцијала на дуготрајни исход мултипле склерозе**”, кандидата Снежане Лазаревић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Тихомир Илић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Неурологија*,
председник

Доц. др Иван Срејовић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан

Доц. др Милица Боровчанин, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, члан

У Крагујевцу, 06.11.2020. године