

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13. 06. 2016. godine imenovana je Komisija u sastavu:

1. Prof. dr Katarina Lalić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Marina Nikolić Djurović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. Milena Golubović Velojić, docent Medicinskog fakulteta u Nišu

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom:

„PROCENA EFEKTIVNOSTI PSIHIJATRIJSKOG LEČENJA NA GLIKOREGUACIJU I KOMPLIKACIJE KOD OBOLELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI“

kandidata Mr sci. med. Jane I. Radojković, zaposlene u Kliničko bolničkom centru „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ u Beogradu.

Mentor doktorske disertacije je prof. Dr Nada Kostić.

Članovi Komisije su detaljno proučili priloženu doktosku disertaciju i podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija „Procena efektivnosti psihijatrijskog lečenja na glikoreguaciju i komplikacije kod obolelih od šećerne bolesti“ napisana je na 80 strana i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod istraživanja, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 1 slika, 3 tabele, i 3 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, priloge i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su date definicije depresije i šećerne bolesti, kao i njihov međusobni odnos, faktori rizika, epidemiološki podaci o pacijentima obolelim od ova dva komorbiditeta, kao i razmatranja o mogućem bidirekcionom uticaj ove dve bolesti, jedne na drugu. Opsežno je prikazan dosadašnji pregled literature koja se do sada bavila ovom ili sličnom tematikom: pojedinačne longitudinalne studije, metaanalize, odnosno sistematki prikazi, uključujući i najnovije ideje koje su podstakle ispitivanje čiji su rezultati prikazani ovom disertacijom.

Ciljevi rada su precizno definisani.

Primarni cilj bio je:

- Utvrditi da li dodatak antidepresiva postojećoj insulinskoj terapiji u pacijenata obolelih od šećerne bolesti i depresije može poboljšati glikoregulaciju.

Sekundarni cilj bio je:

- Utvrditi da li lečenje antidepresivima dovodi do pogoršanja lipidnog i inflamatornog statusa kod ovih pacijenata, koji predstavljaju faktore rizika za nastanak komplikacija šećerne bolesti.

U poglavlju **Materijal i metod istraživanja** detaljno su objašnjeni svi sprovedeni istraživački postupci prikupljanja i pregleda literature, načini objedinjavanja podataka i analiza moderatora koji su korišćeni za dobijanje odgovora na postavljene ciljeve. Postavljeni cilj istraživanja realizovan je kroz odgovarajući dizajn studije koji je zahtevao da pacijenti prodju *stabilizacionu fazu*, uvođenja insulinske terapije, ili pak korekcije terapije do stabilne doze odgovarajućeg insulinskog režima, nakon čega su u *interventnoj fazi* uvedeni antidepresivi uz praćenje glikoregulacije, HbA1c, kao i ostalih parametara merodavnih za pojavu i praćenje komplikacija šećerne bolesti. Pretraživanje literature obuhvatilo je vremenski period od 1986. godine do maja 2016. godine. Prilikom pretraživanja, u zahtev za pretraživanje unesene su fraze koje se odnose na depresiju, dijabetes mellitus tip 2, i njihov međusobni odnos. U ovom poglavlju, navedeni su takodje i ispitivani parametri, kao i načini njihovog merenja: telesna težina, visina, indeks telesne mase (ITM); lipidni profil (ukupni holesterol, LDL i HDL frakcije, trigliceridi). Navedeni laboratorijski parametri određivani su enzimskim metodama na biohemijском autoanalizatoru Abbott Spectrum, Illinois, USA. Koncentracija HDL holesterola određivana je fosfolipidom/magnezijumovom metodom (LDL i VLDL lipoproteini se istalože, a u supernatantu se određivala koncentracija HDL holesterola enzimskom metodom), dok je koncentracija LDL holesterola određena računskim putem, korišćenjem Friedewald-ove formule. HbA1c koji je bio pokazatelj glikoregulacije, radjen je na aparatu Dimension RxL Max Integrated Chemistry Sistem, Siemens Medical Solutions, USA, PETIA imunometodom. Navedeno je vreme uzimanja gore navedenih parametara, na početku ispitivanja, na kraju stabilizacione, i intervencijske faze. Vrednosti CRP-asu takodje određivane na aparatu

Dimension RxL Max Integrated Chemistry Sistem, Siemens Medical Solutions, USA, PETIA imunometodom.

Analiza podataka:

Svi prezentovani i obradjeni podaci dobijeni su iz bolničkog informacionog sistema (Heliant LLC, Beograd, SRB). Njihova konačna analiza je radjena pomoću statističkog programskog paketa SPSS (IBM SPSS verzija 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

U analizi primarnih podataka za prikaz *deskriptivne statistike* kontinuirane promenljive su prikazane kao aritmetička sredina \pm standardna devijacija (SD), odnosno kao medijana sa odgovarajućim rasponom, zavisno od distribucije podataka. Normalnost distribucije podataka testirana je Kolmogorov-Smirnoff-ovim testom. Neparametrijski podaci prikazani su kao distribucije frekvencija. Za statističko *testiranje hipoteza* korišćeni su: t-test za dva zavisna uzorka i Wilcoxonov test, zavisno od normalnosti distribucije podataka. Statističke hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti (alfa nivo) od 0,05. Od metoda za *analizu zavisnosti* izmedju poboljsanja statusa depresije i poboljsanja metaboličke kontrole dijabetesa, kao i njene direkcione prirode korišćen je Pearsonov koeficijent linearne korelacije. Prema dobijenom Pearsonovom koeficijentu r , testirana je značajnost ove veze na nivou statističke značajnosti od 0,05 za dvosmerni test.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i predstavljeni svi dobijeni rezultati koji daju precizan odgovor na primarni i sekundarni cilj rada.

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

Zaključci su sažeto prikazali najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 128 referenci, koje su savremene i klinički aktuelne, uključujući i najnovije radove iz tekuće godine.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Nakon skrininga pacijenata, ukupan broj od 192 pacijeta je ušao u *prvu fazu stabilizacije*. Nakon što je otpalo nekoliko pacijenata, 172 pacijent su testirani uz pomoć BDI II na kraju ove faze. Od toga je ukupno 62 pacijenta imalo na ovom testu skor preko 14. Četiri pacijenta isključena su od strane psihijatra, te je ukupan broj od 58 pacijenata ušlo u *interventnu fazu studije*. Tokom 6 meseci, koliko je trajala ova faza, 3 pacijenta su bila isključena jer se nisu pojavili na svojim zakazanim kontrolama. Dodatnih pet pacijenata isključeno je jer se nisu

pridržavali savetovane terapije (ili insulina ili antidepresiva). Antidepresivi određivani su od strane psihijatra, dobro su tolerisani, bez značajnih neželjenih događaja koji bi iziskivali njihov prekid, ili pak prevodjenje na drugi vid lečenja.

Dakle, svi rezultati bazirani su na preostalih 50 pacijenata. U istraživanju bilo je 31 (62%) žena i 19 (34%) muskaraca. Svi su bili beli, I niko od pacijenata nije pripadao populacijama za koje se zna da nose povišeni rizik od oboljevanja od porodične hemoglobinopatije. Od učesnika u studiji, isključeni su bili oni pacijenti koji su imali ozbiljan stepen renalne ili hepatične slabosti, što bi moglo dovesti do izmenjenog životnog veka eritrocita.

Glikozilirani Hgb značajno je oboren od $10\% \pm$ na početku ispitivanja do $8,5\% \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) na kraju stabilizacione faze, kao i od $8,5\% \pm 1,2\%$ na kraju stabilizacione faze do $7,7 \pm 0,7\%$ ($p < 0,001$) na kraju intervencijske faze. Pomenuta stabilizacija HbA1c od 1,5% kao poboljšanje od 0,8% u toku intervencije uz pomoć antidepresiva bilo je statistički I klinički značajno u skladu sa standardima kliničke prakse I očekivanim ciljevima studije.

Poboljšanje u toku stabilizacije bilo je rezultat optimizacije antidijabetesne terapije, strogih dijetetskih režima, i modifikacija životnog stila. Poboljšanje tokom faze II, bilo je rezultat ordiniranih antidepresiva jer su svi drugi faktori ostali konstantni I nepromenjeni tokom intervencijske faze. Postignuto je značajno poboljšanje glikoregulacije kao rezultat dejstva antidepresiva, što je predstavljao primarni cilj studije.

Poboljšanje u skorju depresije, nakon ordiniranja antidepresiva potvrđeno je značajnim padom u poenima BDI II (od $30,4 \pm 13,2$ djo $23,5 \pm 11,0$) ($p = 0,02$) tokom intervenciojske faze. Posmatrani pad u skorju BDI II od 6,9 prestavlja klinicki znacajno poboljsanje depresivnog statusa kod pacijenata u studiji.

Kada je u pitanju lipidni profil, belezi se značajan pad, odnosno poboljšanje u vrednosti holesterola od 7,7% (od $6,1 \pm 1,3$ do $5,6 \pm 1,0$) ($p = 0,03$) u toku stabilizacione faze, što je predstavljalo efekat terapije statinima i komplementarnih dijetetskih intervencija. Pad u vrednosti holesterola bila je izraženija kod "statin naivnih" pacijenata (20,5%) ($n = 21$) na početku studije, I to od $6,8 \pm 1,3$ do $5,4 \pm 0,9$ tokom stabilizacione faze ($p > 0,001$). Tokom sledstvene intervencijske faze antidepresivima, vrednost holesterola nije se značajno menjala (od $5,6 \pm 1,0$ do $5,7 \pm 1,1$) ($p = 0,32$).

Vrednost triglicerida opala je značajno (18,2%) tokom faze stabilizacije I to od 2,2 (0,4-16,4) na početku do 1,8 (0,3-4,4) na kraju, što je predstavljeno medijanom $p = 0,004$, a što je bio rezultat poboljšanja glikemijske kontrole i delimično sekundarno kao posledica terapije atorvastatinom.

Trigliceridi su ostali nepromenjeni, I to od vrednsoti 1,8 (0,3-4,4) na početku do 1,8 (0,4-9,3) na kraju intervencijske faze antidepresivima, $p = 48$.

Dobijene vrednosti holesterola i triglicerida tokom intervencijske faze antidepresivima upravo potvrđuju sekundarni cilj studije, neutralnost SSRI antidepresiva na lipidni profil kod pacijenata obolelih od depresije i dijabetesa.

Konačno, CRP opao je značajno (31,2%) tokom stabilizacione faze, i to od 5,8 (1,1-22,3) na početku do 3,8 (0,8-12,0) na kraju, što je predstavljeno srednjom vrednoscu?, $p=0,002$.

Vrednosti CRP nisu se značajno promenile tokom sledeće faze, intervencijske, od 3,8 (0,8-12) na kraju stabilizacione faze do 3,2 (0,5-12,9) na kraju intervenionalne faze ($p=0,132$), potvrđujući na taj način svoj neutralni efekat na inflamaciju, što je takodje bio sekundarni cilj studije.

Povezanost izmedju promena u skoruu depresije i glikoregulacije tokom intervencijske faze, merena je uz pomoć Pearson korelacionog testa. Snazna pozitivna linearna korelacija beleži se izmedju poboljšanja u skoruu BDI II i glikemijske kontrole Delta HbA1c ($R=0,139$), sa odgovarajućim $p=0,008$.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Nekoliko studija upravo se bavilo uticajem depresije na glikemijsku kontrolu. Richardson sa kolegama je razmatrao dugoročne efekte depresije na kontrolu dijabetesa. Tokom 4 godine, koliko je trajalo kliničko praćenje, utvrđeno je da je postojala značajna povezanost depresije i povišenih vrednosti glikemija, zaključivši na taj način da je depresija povezana sa prezistentno povišenim nivoom HbA1c tokom čitavog perioda praćenja.

Pojedine meta analize bavile su se rezultatima lečenja depresija u dijabetesu, obuhvatajući prikaze slučajeva, nekontrolisane studije, randomizovane kontrolisane studije, sistematske preglede i drugo. Varijeteti lečenja uključivali su edukaciju pacijenata, savetovanje, bihejvioralnu psihoterapiju i farmakološku terapiju antidepresivima.

Baumeister sa autorima pokazuje da psihološke i farmakološke intervencije imaju skroman ali klinički značajan efekat na ishod depresije kod dijabetičara. Ipak, u pogledu uticaja na dijabetes odn. glikoregulaciju, pokazan je skroman uticaj. Kada su u pitanju psihosocijalne mere, koje podrazumevaju edukaciju i podršku, nije se došlo do konkluzivnih rezultata.

U još jednom skorijem sistematskom pregledu i meta analizi efekata kolaborativnog zbrinjavanja pacijenata koji su oboleli od depresije i dijabetesa, u poredjenju sa standardnom brigom o dijabetičarima, pokazano je, od strane Huanga i kolega, da je kolaborativna, udružena intervencija u odnosu na šećernu bolest i depresiju, dala 33% povećanje učinka u odgovoru na lečenje ali bez nekog efekta na remisiju bolesti. Medjutim, uprkos poboljšanju u skoruu depresije, nije bilo odgovarajućeg pratećeg pada u nivoima HbA1c (Huang 2013).

U skorijoj meta analizi koja je uključila 7 kratkotrajnih randomizovanih kontrolisanih studija koje su obradivale udruženo lečenje dijabetesa i depresije, Atlantis sa kolegama pokazuje da je doslo i do pada nivoa HbA1c odn. poboljšanja glikoregualcije. (Atlantis 2014).

Kao što je već bilo reči, jedna od prvih prospektivnih studija publikovana je od strane Lustmana jos 1997. godine. U studiji 68 pacijenata sa komorbiditetima (DM i depresija) lečeno je nortriptilinom, a rezultati su ukazali na značajnu redukciju depresivnih simptoma, ali bez značajnijeg poboljšanja u glikoregualciji. Mora se, međutim, uzeti u obzir da je studija trajala samo 8 nedelja, sto nije bilo dovoljno da bi HbA1c pokazao značajniji pad. (Lustman 1997).

Nicolau sa kolegama 2013. godine publikovao je rezultate na 48 pacijenata (38 pacijenata na antidepresivima i 10 koji su bili kontrolna grupa) lečenih citalopramom. Pacijenti su pracen 6 meseci. Postignuto je poboljšanje u skor u depresije, poboljšanje kvaliteta života, ali nije došlo do pada HbA1c. Lipidni profil takodje nije se promernio nakon 6 meseci lečenja antidepresivima. Da li je objasnjenje za ove negativne rezultate bilo u malom broju ispitanika, ii u striktnijim definicijama same depresije, ostaje nerazjasnjeno.

Paile Hyvarinen sa kolegama 2007. godine objavljuje rezultate randomizovanog ispitivanja, koje je bilo duplo slepo, kontrolisano placebo grupom, a bavilo se praćenjem metaboličkog statusa kod pacijenata sa subdepresijom i T2DM. Pokazano je da nakon 6 meseci follow up-a nema statistički značajne razlike izmedju lečenih paroxetinom i kontrolne placebo grupe. Autori zaključuju da kod pacijenata sa subdepresivnošću bilo kakav benefit lečenja paroxetinom mogao je da pokaže samo skromno i kratkotrajno poboljšanje.

Nekoliko drugih studija koje su se bavile nemedikamentoznim lečenjem depresije kod dijabetičara dalo je slične rezultate. Tako Williams 2004. objavljuje studiju gde primenjene psihijatrijske intervencije, uključujući i edukaciju, ne daju pozitivne rezultate na poboljšanje glikoregulacije. Udruženo lečenje koje je podrazumevalo i edukaciju, i psihosocijalnu podršku poboljšava afektivni i funkcionalni status starijih pacijenata obolelih od ova dva komorbiditeta, ali ne i HbA1c. Kada se pogleda dizajn studije, ne može promaći činjenica da su pacijenti na startu imali zadovoljavajući HbA1c te se signifikantni pad vrednosti nije ni mogao očekivati.

Katon 2004. godine prezentuje Pathway studiju koja se sastojala od pacijenata obolelih od oba komorbiditeta. Nasumično izabrana 164 pacijenata na kojima je bila primenjena kolaborativna nega, dok je 165 bilo podvrgnuto standardnom lečenju dijabetesa. Praćeni su 12 meseci. Intervencijska grupa pokazala je značajno poboljšanje u depresivnim simptomima, ali ne i sniženje HbA1c.

Hartman 2012. godine pokazuje da tokom ispitivanja gde je intervenciju predstavljala psihoterapijska metoda „mindfulness based stress reduction“, dolazi do smanjenja

pishosocijalnog sresa i usporenja progresije nefropatije, ali HbA1c ponovo ne biva poboljšan, dok se mikroalbuminurija smanjuje.

Tovote 2014. god publikuje studiju u kojoj je korišćena kognitivna bihevioralna terapije, koja je trajala 3 meseca. Studija je uključila 94 pacijenta dovodeći do poboljšanja u kvalitetu života, ali ne i do poboljšanja glikoregulacije, merene uz pomoć HbA1c.

Jos 1998. godine Lustman publikuje rezultate gde je procenjivana efikasnost kognitivne bihevioralne terapije depresije kod dijabetičara. To je bila randomizovana kontrolisana studija koja je obuhvatila 51 pacijenta obolelog od depresije i dijabetesa. Dužina pomenute intervencije bila je 10 nedelja, a pacijenti su poredjeni sa kontrolnom grupom koji nisu bili lečeni. Zaključak je bio da se hbA1c regulisao u periodu od 6 meseci nakon započinjanja terapije CBT, nasuprot kontrolnoj grupi, iako nakon završetka tretmana nije bilo razlike medju ove dve grupe.

U pogledu studija koje su uključivale antidepresive, nekoliko njih pokazalo je poboljšanje glikoregulacije, što je mereno padom hbA1c ili drugim parametrima glikoregualcije. Okamura je 2000. godine publikovao rezultate 20 nedijabetičara sa depresijom, kod kojih je ispitivana insulinska senzitivnost i promene insulinske rezistencije tokom depresije. Pacijenti su lečeni tricikličnim i tetracikličnim antidepresivima (maprotilin, amitriptilin, amoxapin). Kod ovih pacijenata dolazi do pada u skor u depresije, kao i poboljšanja parametara glikemijske kontrole, ne samo HbA1c. Došlo je do smanjenja hiperinsulinemije, kao i insulinskog odgovora tokom OGTT-a. Pacijenti sa depresijom imali su narušenu insulinsku senzitivnost i posledičnu hiperinsulinemiju, a upravo ovi parametri poboljšali su se antidepresivima. Ipak, ova studija ne bi u potpunosti mogla da se uporedi sa našom, jer pacijenti nisu imali dijagnozu dijabetesa.

Lustman 2000. godine publikuje rezultate koji su se ticali 60 pacijenata tretiranih fluoksetinom. Period lečenja obuhvatio je samo 8 nedelja i rezultati su ukazali na pad hbA1c ali ne toliko da bi se dostigla statistička značajnost. Fluoksetin kao lek izbora imao je negativan efekat na dobijanje u TT, ali je pozitivno uticao na smanjenje insulinske rezistencije.

Dhavalas je ispitivao efekat escitaloprama u seriji od 100 pacijenata obolelih od T2DM sa povišenim vrednostima glikemija. Depresivnim pacijentima uključivan je escitalopram dok je terapija dijabetesa ostala nerpromenjena. Nakon 6 nedelja ponavljane su vrednosti glikemija. Na follow up-u, 47% pacijenata pokazalo je niže vrednosti glikemija našte, što je dalo kliničku i statističku značajnost.

Lustman takodje 2006. godine objavljuje studiju sa 152 pacijenta koji su lečeni sertralinom 16 nedelja. Tokom 52 nedeljnog follow up-a došlo je do obaranja nivoa HbA1c. Dizajn studije nije bio klasičan. To je bila randomizovana, duplo slepa i kontrolisana studija. Pacijenti koji su se oporavili od depresije uz pomoć medikamentozne terapije sertralinom, a

onda su nastavili su da ga uzimaju (n=79) ili prestali, što je bila kontrolna grupa (n=73). Praćeni su u periodu od 52 nedelje, ili sve dok se depresija nije ponovo javila, odn. dok nije nastupio recidiv bolesti. U studiji je zaključeno da održavanje terapije sertralinom produžava period bez depresivnih simptoma. Takođe, ovaj oporavak bio je povezan sa poboljšanjem u glikoregulaciji, i to u periodu od najmanje godinu dana.

Echevery 2009. godine objavljuje rezultate randomizovane duplo slepe studije u kojoj je bilo uključeno 89 pacijenata sa depresijom i DM. Nakon 6 meseci lečenja sertralinom, došlo je do značajnog pada u vrednostima HbA1c, sistolnog KP i KP u poredjenju sa placebom.

Kada su u pitanju najskorije studije, treba spomenuti Petrakovu studiju objavljenu 2015. godine, DAD studiju. To je bila multicentrična prospektivna studija koja je bila sprovedena u 70 centara sirom Nemačke, a poredila je dugoročni efekat CBT sa sertralinom kod pacijenata sa loše regulisanom šećernom bolešću. Simptomi depresije u studiji se poboljšavaju i u grupi lečenih medikamentoznom, i CBT terapijom (sa značajnom prednošću grupe pacijenata lečenih sertralinom), ali glikemijska kontrola ostaje u potpunosti nepromenjena. Nedostatak pozitivnog efekta na HbA1c mogao bi se objasniti dizajnom studije jer je bila koncipirana sa pacijentima koji su bili veoma teški u pogledu glikoregulacije.

Wiltink 2014. godine objavljuje rezultate iz Guteberg Health studije koja pokazuje linearnu i konzistentnu povezanost između intenziteta depresije sa postojanjem DM, sa porastom od 6,9% koji je postojao kod pacijenata sa minimalnom depresijom do 7,6% u blagoj, 9% u srednjoj, 10,5% u ozbiljnoj depresiji. Prevalence dijabetesa bila je čak 1,5 puta češća u ozbiljnom obliku depresije, nego kod onih koji nisu bili depresivni.

D) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena efektivnosti psihijatrijskog lečenja na glikoregulaciju i komplikacije kod obolelih od šećerne bolesti“ dr Jane Radojković predstavlja originalni naučni doprinos u proceni mogućnosti poboljšanja glikoregulacije kod dijabetičara obolelih od depresije, dodavanjem terapije antidepresivima. Adekvatnim dizajnom studije i prospektivnim tipom ispitivanja, kandidat je postigao postavljeni istraživački cilj, pokazavši da je dijabetes potrebno lečiti multidisciplinarnim pristupom, i da je moguće značajno poboljšati glikoregulaciju depresivnih dijabetičara dodavanjem antidepresiva. Doktorska disertacija je sprovedena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

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

U Beogradu, 05.07. 2016. godine

Mentor:

.....

Prof. dr Nada Kostić

Članovi komisije:

.....

Prof. dr Katarina Lalić

.....

Prof. dr Marina Djurović Nikolić

.....

Doc. dr Milena Golubović Velojić