

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕЊЕ			
Оријент.	Број	Датум	Број листа
05	12585/2-2		

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-829/62 од 08.09.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Снежане Златановић, под називом:

### „Епидемиолошке карактеристике оболелих од мултипле склерозе у Топличком округу“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Доц. др Светлана Милетић Дракулић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, председник,
2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Радиологија*, члан,
3. **Проф. др Слободан Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Неурологија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

## 2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

### 2.1. Кратка биографија кандидата

Кандидат др Снежана Златановић је рођена 03.10.1958. године у Пуковцу, општина Дољевац, где је завршила основну школу, а гимназију „Светозар Марковић“ завршила је у Нишу са одличним успехом. Завршила је Медицински факултет у Нишу и на овом факултету на магистарским студијама положила све програмом предвиђене испите.

Специјализирала је неурологију на Медицинском факултету у Нишу и положила специјалистички испит 2000. године.

На докторским академским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу положила је све програмом предвиђене испите и усмени докторански испит из изборног подручја Неуронауке 2011. године са оценом 10.

Приправнички лекарски стаж обавила је 1988. године у Клиничком центру у Нишу, а од 1990. године ради у Општој болници „Др Алекса Савић“ у Прокупљу, на одељењу неурологије. Као лекар специјалиста неурологије ради од 2000. године. У оквиру стручног усавршавања, на Институту за радиологију Клиничког центра у Нишу завршила је едукацију из области Колор Доплер ехосонографије периферних артерија и вена, 2005. године, и од тада примењује ову дијагностичку методу на одељењу неурологије Опште болнице „Др Алекса Савић“ у Прокупљу. У оквиру стручног усавршавања и континуиране медицинске едукације више година редовно посећује све семинаре, конгресе, едукативне симпозијуме, научне скупове и инерактивне радионице из свих области неурологије и психијатрије, као и из других области медицине, на којима је више пута била активни учесник. Учила је руски и енглески језик.

## **2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације**

**Наслов:** „Епидемиолошке карактеристике оболелих од мултипле склерозе у Топличком округу”

**Предмет:** Ово истраживање има за циљ да проучи преваленцу и остале епидемиолошке карактеристике оболелих од мултипле склерозе (МС) у Топличком округу.

### **Хипотезе:**

Хипотеза 0: На подручју Топличког округа не постоји груписање обољевања од мултипле склерозе на основу испитивања преваленце обољевања у посматраном периоду у односу на до сада спроведено испитивање у другим географским подручјима Републике Србије.

Хипотеза 1: На овом подручју преваленца клиничких форми мултипле склерозе (релапсно ремитентна, примарно прогресивна, секундарно прогресивна форма) се не разликује значајно од преваленце форми мултипле склерозе у националним регистрима других држава или до сада спроведеним испитивањима у другим географским подручјима Србије.

Хипотеза 2: Постоје иницијални клинички симптоми и знаци (пирамидални синдром, сензитивни поремећаји, оптички неуритис, знаци оштећења можданог стабла, церебеларни симптоми и знаци, поремећаји функције мокраћне бешике, црева и сексуалних функција, когнитивни поремећаји и др.) који самостално или у случају

заједничког појављивања у првом атаку обољевања могу представљати поуздан прогностички параметар тока обољења код оболелих од МС у Топличком округу.

Хипотеза 3: Присуство олигоклоналних трака у ликвору оболелих приликом иницијалног клиничког испитивања може представљати поуздан прогностички параметар тока обољења у смислу лошије прогнозе изражене бржим постизањем већег степена неуролошке онеспособљености и/или бржег преласка из релапсно ремитентне у секундарно прогресивну форму код оболелих од мултипле склерозе у Топличком округу.

Хипотеза 4: Коришћење терапије која модификује природни ток болести утиче значајно на прогнозу и ток болести у смислу боље прогнозе изражене споријим порастом степена неуролошке онеспособљености и/или дужег времена потребног за прелазак из релапсно ремитентне у секундарно прогресивну форму болести код оболелих од МС.

### **2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације**

Кандидат је објавио рад у целини на енглеском језику за штампу у рецензираном часопису категорије М51, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву теме докторске дисертације:

**Zlatanović S.** Diagnostic importance of the thickness of the intima-media complex of carotid arteries in patients suffering from hypertension, as a risk factor for the development of cerebrovascular diseases. *Acta Medica Medianae*. 2018; DOI: 10.5633/amm.2018.0113. **M51**

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Мултипла склероза представља хроничну болест централног нервног система непознате етиологије од које у свету болује око 2,5 милиона људи (у Европи око 500.000) и која је најчешће нетрауматско неуролошко обољење младих одраслих особа. Болест је праћена постепеним, прогресивним развојем онеспособљености и раним губитком радног капацитета, што условљава значајну детериорацију квалитета живота оболелих од МС и представља велики терет за друштво, посебно у економским и социјалним сферама.

Медицинска географија МС је веома комплексна. Болест је највише раширена у Европи и ванеропским земљама чије су популације састављене од потомака европских миграната (Северна Америка, Аустралија, Нови Зеланд), а знатно ређе присуство болести регистровано је међу особама црне расе у Африци и азијским народима. МС показује географску дистрибуцију према градијенту географске ширине али су нађене и упадљиве локалне разлике у преваленци – груписање у простору.

Преваленца је најчешће коришћен епидемиолошки показатељ раширености МС у популацији. Вредности преваленце МС у различитим деловима света широко варирају.

Свеобухватна анализа преваленце МС у Европи показала је да процењена просечна преваленца МС износи 79/100.000 становника. Највиша преваленца МС регистрована је у Канади, где се креће у опсегу 180/100.000, у Квебеку до 350/100.000 у канадском делу Атлантика.

Према публикованим подацима у нашој земљи преваленца МС из Регистра за МС Београда износила је на крају 2010. године 60/100.000 (2), преваленца у Шумадијском округу 2006. године 64,9/100.000, а према објављеним радовима на конгресима преваленца у Златиборском округу износила је 57,1/100.000.

Према клиничком току МС може бити релапсно ремитентна (РРМС), примарно прогресивна (ППМС) и секундарно прогресивна (СПМС). РРМС је присутна у 80% случајева и карактерише се наглом појавом нових или погоршањем постојећих симптома или знакова који се називају егзацербацијом, релапсом или атаком болести. Код већине болесника који су у почетку имали РР ток болести, после најчешће око 15 година, долази до развоја СПМС која се карактерише спором прогресијом са релапсом или без релапса, минорних релапса и платоа. Прогресија означава континуирано погоршање неуролошког оштећења током најмање шест месеци које није последица непотпуних опоравака након релапса. Код око 15 % болесника ток болести је од почетка прогресиван – ППМС.

Клинички симптоми и знаци МС су бројни и веома разноврсни. Они зависе од локализације лезија које имају предилекциона места у ЦНС као што су: оптички нерви, мождано стабло, перивентрикуларне регије, мали мозак и цервикални део кичмене мождине. Не постоји ни један симптом специфичан за болест, али се поједини јављају чешће од других: моторни, сензитивни, визуелни, симптоми и знаци оштећења малог мозга и можданог стабла, а често су присутни и дисфункција мокраћне бешике и црева, сексуална дисфункција, замор, когнитивни и психијатријски поремећаји. Број захваћених система има утицаја на крајњи исход болести, тако да болесници са три или више захваћених система достижу брже већи степен физичке онеспособљености изражен преко проширене скале процене неуролошке онеспособљености, EDSS скала (Expanded Disability Status Scale).

Клиничке карактеристике су крајње варијабилне, прогноза болести је непредвидива а за постављање дијагнозе потребно је да буду задовољени одређени дијагностички критеријуми.

## **2.5. Значај и циљ истраживања**

Значај овог истраживања је да проучи преваленцу и друге епидемиолошке карактеристике оболелих од мултипле склерозе у Топличком округу и да се на основу широког спектра испитиваних параметара као потенцијалних предиктора прогнозе МС утврди ток и прогноза обољевања на овом подручју, с обзиром да су на располагању терапијске могућности које мењају природни ток болести.

Циљеви истраживања:

1. Да се процени преваленца обољевања од МС на подручју Топличког округа;
2. Да се у Топличком округу процени дистрибуција оболелих од МС по полу и старости;
3. Да се процени дистрибуција болести по клиничком току;
4. Да се процене симптоми на почетку болести и присуство знакова оштећења конкретног неуролошког система;
5. Да се процени време за конверзију клиничке форме из РРМС до СПМС;
6. Да се установи број породичних случајева и степен сродства;
7. Одређивање степена неуролошке функционалне онеспособљености изражен ЕДСС скалом на последњем контролном неуролошком прегледу;
8. Праћење примене и врсте терапије која модификује природни ток болести;
9. Као и да се на основу праћења динамике обољења утврди који од испитиваних параметара и у којој мери утиче на ток и прогнозу обољења.

## 2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Преваленца мултипле склерозе у свету широко варира и те варијације могу бити објашњене етничким разликама у подложности за МС и/или разликама у изложености још увек недовољно дефинисаним факторима средине.

Анализа преваленце МС у Европи је показала да просечна преваленца МС укупно за оба пола износи 79/100.000 становника. Европске земље су груписане према преваленцији у одређене категорије, тако да нанижа преваленца је регистрована на Малти (0-34/100.000), а највиша преваленца МС у Европи је регистрована у Шкотској и околним острвима (око 200/100.000).

Највиша преваленца МС регистрована је у Канади и значајно се разликује у односу на поједине регионе. Укупна преваленца МС у Канади је износила 240/100.000 и креће се у опсегу 180/100.000 у Квебеку, до 350/100.000 у канадском делу Атлантика.

Истраживања преваленце МС у САД показују да она износи 177/100.000, док су подаци о дистрибуцији МС у Латинској Америци оскудни. Резултати епидемиолошке студије у Панами указују на преваленцу МС од 5,24/100.000.

Резултати анализе о дистрибуцији болести у Азији показују веома ниску преваленцу МС (1-2/100.000). Преваленца МС је ниска и у арапским земљама средњег истока. У Јордану је износила 20/100.000, у Кувајту 9,5/100.000, у Саудијској Арабији 8/100.000.

Болест се ретко јавља међу афричким црнцима. Студија преваленције у Јужној Африци је различита међу припадницима различитих раса, тако да је преваленца МС у белаца била 25,63/100.000, код црнаца 0,22/100.000, а код особа мешовитог порекла 7,59/100.000.

Преваленца МС у различитим регионима Аустралије и Новог Зеланда варира од 11/100.000 у Северном Квинсенду (Аустралија), до 69/100.000 у Отаго-Саутланду (Нови Зеланд).

Преваленца мултипле склерозе у Србији до сада није много истраживана. Према публикованим подацима за подручје Београда преваленца оболелих од МС на крају 1996. године износила је 41,5/100.000, и то 28,2/100.000 мушкарци а 54,1/100.000 жене.

Према публикованим подацима у Шумадијском региону на крају 2006. године преваленца оболелих од МС износила је 64,9/100.000, од укупног броја становника, и то, 49,3/100.000 за мушкарце и 79,9/100.000 за жене (3), а резултати истраживања у Златиборском округу показали су да је преваленца оболелих износила 57,1/100.000.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Ово истраживање је дизајнирано као ретроспективна клиничка студија.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Планирано истраживање спроведено је на становништву које живи у Топличком округу у јужном делу Србије. Ово истраживање подразумева евидентирање података о свим пацијентима Топличког округа код којих је дијагноза мултипле склерозе постављена у периоду од 01.01.1994. до 31.12.2014. године. Све особе које болују од МС са сталним местом боравка на подручју Топличког округа биле су пребројане у наведеном периоду ретроспективном анализом болничких докумената. За анализу су узимане историје болести Опште болнице „Др Алекса Савић“ у Прокупљу, одељења неурологије, као и подаци Удружења оболелих од мултипле склерозе, подаци из Службе за физикалну медицину и рехабилитацију и на основу документације Службе за кућно лечење.

### **2.7.3. Узорковање**

У истраживање ћемо укључити све пацијенте који испуњавају укључујуће критеријуме испитивања.

У току овог периода истраживања дијагноза МС за све обухваћене пацијенте заснивала се на неуролошком испитивању, на анализи цереброспиналне течности и на снимцима магнетне резонанце (МР) мозга и МР кичмене мождине. Само јасно дијагностиковани и потпуно документовани случајеви оболели од МС у складу са дијагностичким МкДоналдовим критеријумима (2010) били су узети у обзир.

Код свих пацијената дијагноза је постављена према МкДоналдовим критеријумима ревидираним 2010. године од стране Интернационалне комисије за дијагнозу МС који обухватају клиничке и параклиничке параметре, пре свега налазе магнетне резонанце, а

код свих пацијената који су раније дијагностиковани, извршена је ревизија дијагнозе према МкДоналдовим критеријумима.

#### **2.7.4. Варијабле које се мере у студији**

Од свих пацијената оболелих од мултипле склерзе на подручју Топличког округа биће прикупљани демографски подаци. На основу анамнезе и медицинске документације анализираћемо податке о дистрибуцији оболелих по полу и старости, времену почетка болести, брачном стању и месту становања, образовању оболелих, дужини трајања болести, породичној појави болести и степену сродства, току и прогнози болести, броју и учесталости релапса болести, анализи форме болести, присуству клиничких знакова општења конкретног неуролошког система на почетку болести и одређивања степена функционалне онеспособљености EDSS скалом на последњем неуролошком прегледу, терапији коју користе, дужини и исходу лечења, анализирати потенцијалне предикторе лошије прогнозе мултипле склерозе.

#### **2.7.5. Снага студије и величина узорка**

Ова студија подразумева обраду података о свим пацијентима на подручју Топличког округа код којих је дијагноза мултипле склерозе постављена у периоду од 01.01.1994. до 31.12.2014. године. Све особе које болује од МС са сталним местом боравка на подручју Топличког округа биле су пребројане независно од етичке припадности становништва.

Сви подаци су сакупљени за пацијенте које су поново прегледали неуролози да утврде дијагнозу и да одреде ток и симптоме клиничког развоја болести, а на последњем контролном неуролошком прегледу одређен је и степен функционалне онеспособљености изражен EDSS скалом.

Као дан преваленце изабран је 31.12.2014. године. Преваленца је израчуната са 95% тачности заснованој на Поасоновој фреквенци дистрибуције за догађаје који се ретко дешавају. Преваленца МС је прилагођена старосној структури директном методом у складу са Сеги светским стандардом становништва, а такође и са европским стандардом становништва.

Вршиће се компарација са резултатима до сада објављиваних испитивања како на територији Републике Србије тако и са резултатима публикација других регионалних испитивања.

#### **2.7.6. Статистичка обрада података**

За приказивање прикупљених статистичких података користиле би се дескриптивне статистичке методе: табелирање, графичко приказивање, мере централне

тенденције и мере варијабилитета. Континуалне варијабле би биле презентоване као средња вредност  $\pm$ , медијана и стандардна девијација, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом.

У анализи резултата, у зависности од природе самих варијабли, за утврђивање повезаности између две континуалне варијабле биће коришћена статистичка метода корелације. За поређење средњих вредности континуалних варијабли, разлике између две аритметичке средине, користио би се Студентов т-тест, док је за поређење разлика у учесталости међу различитих група популације коришћен Хи –квадрат ( $\chi^2$ ) тест.

Испитивање предиктивног значаја појединачних клиничких и/или параклиничких параметара презентованих током првог напада обољења на ток болести биће спроведено методом мултипле линеарне регресије и анализом варијансе (ANOVA), која ће бити коришћена и за поређење просечних резултата у више од две групе.

Статистичка значајност дефинисана је на нивоу вероватноће нулте хипотезе и статистички значајним сматрали би се сви резултати где је вероватноћа мања од 5% ( $p < 0.05$ ). Статистичка обрада и анализа биће урађена у компјутерском програму SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), а графичко и табеларно приказивање у програмском пакету Microsoft office (Excel i Word).

## **2. 8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Актуелно не постоје прецизни подаци о броју и преваленци оболелих од мултипле склерозе на територији целе Србије. Због тога је урађено више испитивања преваленце обољевања у одређеним областима (регион Београда, Шумадијски округ, Златиборски округ и слично), који у овом тренутку служе и за процену укупне популације оболелих од мултипле склерозе на територији Србије.

Испитивања преваленце мултипле склерозе на територији Јужне Србије нису до сада спроведена па ће резултати овог испитивања омогућити стварање шире слике о обољевању и клиничким карактеристикама овог обољења у једном од региона Јужне

Србије, а посебно дати одговор на питање да ли постоји груписање оболелих на испитиваном подручју.

Осим тога, резултати овог испитивања даће и одговор који од разматраних клиничких и параклиничких параметара евидентираних приликом првог клиничког напада обољења појединачно или збирно са другим утиче на клинички ток и прогнозу код оболелих од мултипле склерозе на територији Топличког округа.

Такође, резултати овог истраживања послужиће као основ за формирање регистра оболелих од мултипле склерозе на територији Топличког округа у периоду од 1994 – 2014. године попут регистра за МС Београда који је формиран 1996. године након ретроспективног истраживања преваленције МС у региону Београда у периоду од 1985 – 1996. године.



## 2. 9. Оквирни садржај дисертације

Како до сада ниједно испитивање преваленце мултипле склерозе није урађено на територији Јужне Србије, ова студија представља покушај да се проучи преваленца и друге епидемиолошке карактеристике оболелих од мултипле склерозе и омогући стварање шире слике о клиничким карактеристикама овог обољења у једом од региона Јужне Србије, а посебно покушај да се да одговор на питање да ли постоји груписање оболелих на испитиваном подручју.

Ова студија би требало и да да одговор који од разматраних клиничких и параклиничких параметара евидентираних током првог клиничког напада обољења појединачно или збирно са другим, утиче на клинички ток и прогнозу мултипле склерозе на испитиваном подручју Јужне Србије.

С обзиром да не постоје прецизни подаци о броју и преваленци оболелих од мултипле склерозе на територији целе Србије који служе за процену укупне популације оболелих од мултипле склерозе на територији Србије, резултати овог истраживања послужилиће као основ за формирање регистра оболелих од мултипле склерозе на територији Топличког округа у периоду од 1994. до 2014. године.

## 3. Предлог ментора

За ментора се предлаже проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3. 1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. **Toncev G**, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, Boskovic Matic T, Gavrilovic A, Toncev S, Drulovic J, Pekmezovic T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology*. 2011; 37(2): 102-6.
2. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, **Toncev G**, Kezic MG, Kistic-Tepavcevic D, Dujmovic I, Mesaros S, Miletic-Drakulic S, Pekmezovic T. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med*. 2015 Aug;16(8):1597-602.
3. Miletic Drakulic S, **Toncev G**, Jevdjic J, Jovanovic B, Canovic D. Fatigue and depression in multiple sclerosis: Correlation with quality of life, *Arch Biol Sci*. 2011; 63(3): 617-622

4. Drulovic J, Cukic M, Grgic S, Dincic E, Raicevic R, Nadj C, **Toncev G**, Vojinovic S, Mesaros S, Kistic Teravcevic D, Dujmovic I, Tadic D, Miletic-Drakulic S, Dackovic J, Kostic S, Erakovic J, Sakalas L, Savic D, Suknjaja V, Martinovic V, Maric G, Pekmezovic T. The impact of betaplust program on patient treatment satisfaction with interferon beta-1b in multiple sclerosis: Multicentric cross-sectional survey in the western Balkan countries. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 11: 56-61.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

#### **5. Научна област чланова комисије**

1. **Доц. др Светлана Милетић Дракулић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, председник,
2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Радиологија*, члан,
3. **Проф. др Слободан Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Неурологија*, члан.

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публикованих радова, комисија закључује да кандидат Снежана Златановић испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

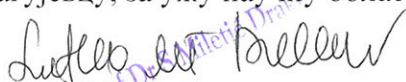
Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном раду који има за циљ да проучи значај преваленце и осталих епидемиолошких карактеристика оболелих од мултипле склерозе на подручју Топличког округа.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза Снежане Златановић бити од великог научног и практичног значаја.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Снежане Златановић под називом „**Епидемиолошке карактеристике оболелих од мултипле склерозе у Топличком округу**“ и одобри њену израду.

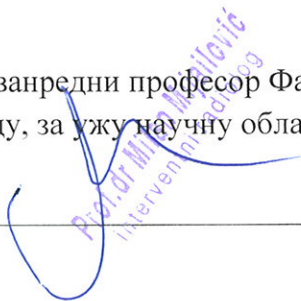
### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

**Доц. др Светлана Милетић Дракулић**, доцент Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Неурологија*, председник



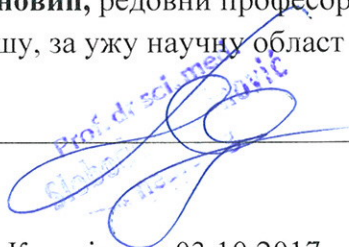
---

**Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Радиологија*, члан



---

**Проф. др Слободан Војиновић**, редовни професор Медицинског факултета  
Универзитета у Нишу, за ужу научну област *Неурологија*, члан



---

Крагујевац, 03.10.2017.