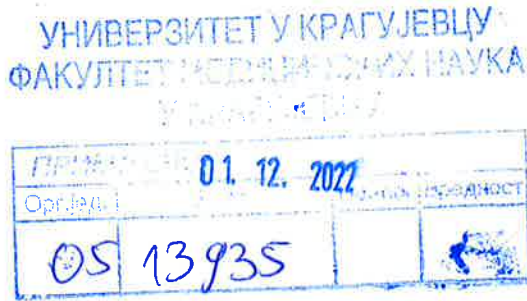


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



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

Одлуком већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-867/19 од 15.11.2022.г године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Милана Ђорђевића под називом:

**„Ефекат несанице на исходе физикалне терапије код пацијената са цервикалним и лумбалним болом у клиничкој пракси“**

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

1. **Проф. др Владимир Јањић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. **Доц. др Игор Симанић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан;
3. **Проф. др Милан Латас**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан.

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

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

Кандидат Милан Ђорђевић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације

#### 2.1. Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације

Проблеми са спавањем су главни извор тешкоћа за многе људе који живе са болом. Стога је од научног и медицинског значаја разумети интеракцију између бола и сна и планирати истраживања, процену и лечење пацијената који поред болног синдрома имају и дуготрајну несаницу. Истраживања која су користила стандардизоване упитнике процењују да је преваленца умерене до тешке клиничке несанице 53% међу пацијентима који се јављају ради лечења болова, у поређењу са само 4% код контролне групе без болова.

Досадашња сазнања сугеришу да дијагностичко-терапијски приступ особа са болним стањима, као што су цервикални и лумбални бол, треба да следи интегративну стратегију која ће, на датом примеру, укључити бројне мере у циљу евалуације, праћења и лечења и бола и инсомније.

Цервикални и лумбални бол су симптоми хетерогене групе обољења и поремећаја. Основне конзервативне (нехируршке) терапијске мере код цервикалног и лумбалног бола састоје се у медикаментозној терапији (аналгетици, неуромишићни релаксанти, антидепресиви, антиепилептици, анестетици, кортикостероиди, моноклонска антитела против фактора некроза тумора алфа) и третману помоћу метода физикалне терапије (кinezитерапија, физикални агенси, спинална манипулација, акупунктура и друго). Физикална терапија даје пацијенту могућност да постигне бољу еластичност и да ојача ослабљену мускулатуру паралелно са оспособљавањем за одговарајуће биомеханичке интервенције и вештине у циљу превенирања рецидива у оквиру ергономских саветовања и ради побољшања и одржавања функционалне способности.

Сазнања о ближим патогенетским везама цервикалног и лумбалног бола и несанице такође су од теоријског и практичног значаја. Једна од метода у истраживањима може да буде и праћење динамике одговарајућих биомаркера морфолошког и функционалног интегритета нервног система. Пацијенти са инсомнијом (chronic insomnia disorder - CID) имају повишене нивое серума NEF, NSE и S100B, што указује на постојање оштећене микроструктуре нервног ткива, укључујући неуроне, астроците и синапсе, који су укључени у неуронске механизме хомеостазе циркадијалног ритма. С друге стране подаци о поменутих биомаркерима структурног оштећења нервног ткива код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом су врло ретки. У једној студији је уочено да је имунореактивност на неурофиламенте (NF200) и неуропептиде као што су супстанца П (SP) и вазоактивно-интестинални пептид (VIP) у влакнима које инервишу интервертебралне лумбалне дискове знатно интензивнија код особа са болом у леђима него код здравих особа. Друга истраживања указују да се NEF, NSE и S100B налазе међу биомаркерима структурног оштећења нервног ткива код повреда кичмене мождине.

Дакле, није довољно познато да ли и каква повезаност постоји између евентуалних промена серумских концентрација поменутих протеина нервног ткива, стања условљеног цервикалним и/или лумбалним болом синдромом и несанице. Уколико би таква повезаност била значајна то сазнање би указивало да код особа са болом у врату и леђима који истовремено имају и хроничну инсомнију постоји значајно структурно оштећење нервног ткива, било на нивоу периферних нерава, било у централном нервном систему, укључујући кичмену мождину и структуре које су укључене у централну регулацију циклуса сан-будност. Нова сазнања о повезаности бола и несанице у пракси физикалне медицине и рехабилитације би допринела теоријској бази даљих истраживања у овој области укључујући и напоре да се боље сагледа значај превенције и терапије на пољу унапређења менталног здравља пацијената са болним синдромима.

## 2.2. Процена научног доприноса и крајњег исхода

Очекује се да резултати студије имају непосредни научни и практични значај јер би требало да доприносу новим сазнањима о месту и улози несанице, успешности њеног лечења и повезаности са биомаркерима оштећења нервног ткива код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом који се лече методама физикалне медицине у условима рутинске клиничке праксе.

Досадашње студије сугеришу да постоји одређена повезаност несанице и бола, али за дефинитивне закључке су потребни додатни докази, посебно јер њихова међусобна узрочно-последична веза као и утицај примењених терапијских стратегија нису довољно разјашњени. Уколико би таква повезаност била значајна то сазнање би указивало да код особа са болом у врату и леђима који истовремено имају и хроничну инсомнију постоји значајно морфо-функционално оштећење нервног система, укључујући неруолошке и менталне функције, посебно механизме укључне у регулацију бола и циклуса сан-будност. Последично, истовремена терапија несанице и примена мера физикалне терапије управо би у том смислу могли да буду од практичног значаја у планирању ефикаснијих терапијских стратегија клиничке праксе засноване на валидним доказима.

## 2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

**Наслов:** „Ефекат несанице на исходе физикалне терапије код пацијената са цервикалним и лумбалним болом у клиничкој пракси“

**Циљеви:** Примарни циљ истраживања је да утврди да ли постоји разлика у исходима физикалне терапије код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом који имају несаницу у односу на пацијенте без несанице током двонедељног периода активног третмана у условима рутинске клиничке праксе. У складу са главним циљем, постављени су следећи специфични циљеви ове студије:

1. Утврдити значајност разлике у промени квалитета живота током физикалне терапије код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом који истовремено имају несаницу у односу на пацијенте без клинички значајне несанице;
2. Испитати значајност разлика у промени серумских концентрација биомаркера морфолошко-функционалног статуса нервног ткива, полипептида неурофиланемта (NEF - neurofilament polypeptide), неурон-специфичне енолазе (NSE - neuron-specific enolase) и протеина S100B, код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом који истовремено имају несаницу у односу на пацијенте без клинички значајне несанице;
3. Испитати повезаност квалитета и интензитета бола с једне, и тежине несанице и квалитета спавања с друге стране, код пацијента са цервикалним и/или лумбалним болом који истовремено имају несаницу;
4. Испитати утицај других чиниоца као што су лекови, дијететски суплементи и придружени коморбидитети на исходе физикалне терапије код испитаника са цервикалним и/или лумбалним болом који истовремено имају несаницу.

**Хипотезе:** Примарна хипотеза истраживања је да су исходи физикалне терапије код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом који имају несаницу сразмерно бољи у односу на пацијенте без несанице током двонедељног периода активног третмана, с обзиром да се у условима рутинске клиничке праксе спроводи ефикасна терапија несанице од стране психијатра.

Секундарне хипотезе су:

1. Промена квалитета живота током физикалне терапије код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом је значајно већа код особа које се лече од несанице у односу на пацијенте без клинички значајне несанице;
2. Промене серумских концентрација биомаркера морфолошко-функционалног статуса нервног ткива, полипептида неурофиламент (NEF - neurofilament polypeptide), неурон-специфичне енолазе (NSE - neuron-specific enolase) и протеина S100B, код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом који се истовремено лече од несанице је значајно већа у односу на пацијенте без клинички значајне несанице;
3. Интензитет бола код пацијента са цервикалним и/или лумбалним болом који се истовремено лече од несанице је сразмеран тежини несанице, док је квалитет бола обрнуто сразмеран квалитету спавања.
4. Поједини чиниоци као што су лекови, дијететски суплементи и придружени коморбидитети значајно модулирају исходе физикалне терапије код испитаника са цервикалним и/или лумбалним болом који истовремено имају несаницу.

## **2.4. Методе истраживања**

### **2.4.1. Врста студије**

Отворена, ретроспективна и проспективна клиничка студија са праћењем испитаника и прикупљањем студијских података, према дизајну случај-контрола, у условима рутинске клиничке праксе.

### **2.4.2. Популација која се истражује**

Планира се да се у истраживање сукцесивно укључе, током трајања студије, сви погодни испитаници из укупно доступне популације са цервикалним и/или лумбалним болом у трајању од најмање четири недеље, којима је индикована физикална терапија и који пре почетка физикалне терапије или имају или немају клинички значајну несаницу, према критеријума за укључивање и искључивање, а до броја утврђеног прорачуном студијског узорка.

Критеријуми за укључивање су следећи: особе старости од 18 до 65 година оба пола, постојање цервикалног и/или лумбалног бола у трајању од најмање четири недеље који захтева лечење методама физикалне терапије и добровољно учешће испитаника у студији. Посебни критеријуми за укључивање у студијску групу испитаника са несаницом биће вредност Индекса тежине несанице – ISI (Insomnia Severity Index), скор  $\geq 15$ .

Критеријуми за искључивање су следећи: млађе особе од 18 година и старије од 65 година, постојање нестабилне хроничне болести (осим болног синдрома), одбијање

испитаника да учествује у студији, трудноћа или дојење (за испитанике женског пола) и постојање било ког обољења, стања или околности које, према процени истраживача, омета учешће испитаника у студији и придржавање студијским процедурама.

#### **2.4.3. Узорковање**

За потребе истраживања биће коришћен „згодни“ узорак консекутивног карактера. Релевантни подаци биће прикупљени од свих пацијената који испуњавају поменуте критеријуме, делом ретроспективно делом проспективно, а буду на физикалној терапији у центру током 2021., 2022. и 2023. године, то јест до прикупљања довољног броја испитаника према калкулацији величине узорка.

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

Примарна зависна варијабла ће бити нумеричка вредност скорa кратке форме Мек-Гил упитника о болу (SF-MPQ), док ће примарна независна варијабла бити клинички значајна несаница, изражена бинарним обележјем - присутна или одсутна.

Секундарне зависне варијабле ће бити вредности скорова појединачних домена SF-MPQ упитника, квалитет живота, изражен нумеричком вредношћу скорa EQ-5D скале и вредности њених појединачних домена и вредности серумских концентрација протеина NEF, NSE и S100B.

Секундарне независне варијабле су вредност нумеричког скорa ISI, категорије тежине несанице, врста и учесталост физикалног третмана и примена лекова и других терапијских мера (нпр. мере хигијене спавања) који могу директно утицати на исходе истраживања (анаглетиси, хипнотици и седативи, други лекови и дијететски суплементи могу да модулирају бол и спавање).

Збуњујуће варијабле су пол, животна доб, придружени соматски коморбидитети и ментални поремећаји, други лекови са нежељеним дејствима из групе болних синдрома (нпр. главобоља, мијалгије, артралгије) и поремећаја спавања (нпр. несаница, хиперсонимија) који су описани у одобреном сажетку карактеристика лека, здравствене навике и животни стил (нпр. конзумирање цигарета, алкохола и кафе), социо-економске карактеристике испитаника од интереса за студијске исходе (нпр. образовање, социо-економски статус), вредност Мек-Гил скорова на почетку студије и друго, што је од интереса за студијске исходе.

Тип бола према временском трајању (акутни, субакутни, хронични) ће бити збуњујућа варијабла која ће се користити за прилагођавање у аналитичким моделима утицаја независних варијабли на праћене исходе (примарних и зависних варијабли).

#### **2.4.5. Снага студије и величина уорка**

Прорачун узорка је заснован на резултатима претходних студија у којима је ефекат разноврсних модалитета физикалне терапије процењиван употребом МекГил кратког упитника за процену бола (SF-MPQ), укључујући и студије код пацијената са лумбалним болом. Промена дескриптивног скорa (збир скорова домена сензорне и афективне-емоционалне) на крају студије у односу на почетак лечења (T-PRI, total pain rating index) је разматрана као примарна зависна варијабла. Сходно поменутом, процењује се да ће се у контролној групи вредност скорa T-PRI смањити за 55% уз

стандардну девијацију 22.5% а да ће у групи „случај“ то смањење бити најмање 15% или веће него у контролној групи. Узимајући у виду поменуте параметре, вредности алфа-грешке од 0.05, снагу студије 0.8, однос броја испитаника у групама 1:1 и т-тест за два независна узорка, са обостраним поређењем, коришћењем одговарајућег програма израчунат је број од 36 испитаника у свакој групи. Укупан студијски узорак је заокружен на најмање 80 испитаника, по 40 у свакој студијској групи.

#### **2.4.6. Статистичка анализа**

Статистичка анализа прикупљених података ће укључити дескриптивну анализу, методе тестирање хипотезе и униваријабилне и мултиваријабилне регресионе моделе. Анализа нумеричких података ће обухватити мере централне тенденције и варијабилитета, Студентов т-тест или Вилкосон Ман-Витни тест (у зависности од типа расподеле) и линеарну регресију. Категоријалне варијабле ће се описати дескриптивно а разлике у учесталости међу група ће бити тестиране хи-квадрат тестом и бинарном логистичком регресијом. Основни статистички модел анализе примарног исхода, промене скорa на МекГил упитнику, ће бити мултиваријабилна линеарна регресија. Сходно типу и карактеру података користиће се и друге одговарајуће статистичке анализе као што су анализа понављаних мерења, корелација и друго. Вредности граничне вероватноће нулте хипотезе за сва тестирања ће бити утврђена на  $p \leq 0.05$ .

#### **2.5. Значај истраживања за развој науке**

На основу доступне литературе може се закључити да је коморбидитет бола у врату и/или леђима и несанице значајан са импликацијама на исход лечења оба поремећаја. Утврђивање постојања узрочно-последичних веза и заједничких маркера морфо-функционално оштећење нервног система би расветлило неке етиопатогенетске факторе у вези са регулацијом бола и регулацијом циклуса спавање-будност. Такође ефикасност истовремене примене мера физикалне терапије у лечењу цервикалног и/или лумбалног бола и терапије несанице би у том смислу могли да буду од практичног значаја у планирању ефикаснијих терапијских стратегија клиничке праксе засноване на валидним доказима.

#### **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

Тема дисертације и планирано истраживање су оригинални јер досадашња истраживања нису била дизајнирана у смислу праћења промене биомаркера морфолошко-функционалног статуса нервног ткива, полипептида неурофиламентa (NEF - neurofilament polypeptide), неурон-специфичне енолазе (NSE - neuron-specific enolase) и протеина S100B, код пацијената са цервикалним и/или лумбалним болом који се истовремено лече од несанице. Оригиналност истраживања се огледа и у томе што ће расветлити успешност терапијског приступа истовременог лечења несанице и бола у врату и/или леђима методама физикалне терапије.

#### **2.7. Кратка биографија и научно истраживачки рад кандидата**

Милан Ђорђић је завршио Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 2019. године са просечном

оценом 8,49 и стекао стручно звање доктора медицине. Запослен је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу од 2021. године а од 2022. године је асистент за ужу научну област Вештина комуникације. Од 2020. године је на специјализацији Физикалне медицине и рехабилитације. Милан Ђорђевић је као први аутор објавио један рад категорије М51, и то:

1. **Ђорђевић М**, Čolović S, Radovanović S, Radević S, Gajović G, Murić N, Veselinović S, Gavrilović A, Bošković Matić T. The influence of social support on depression among elderly people in Serbia. Ser J Exp Clin Res. 2021; doi: 10.2478/sjecr-2021-0051 **M51**

### 3. Предлог ментора/коментора

За коменторе ове докторске дисертације се предлажу доц. др Бранимир Радмановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија и проф. др Александра Јуришић Шкевин ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација.

Наведени коментори поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњавају услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

#### 3.1. Компетентност ментора

Доц. др Бранимир Радмановић:

1. Stojkovic M, **Radmanovic B**, Jovanovic M, Janjic V, Muric N, Ristic DI. Risperidone Induced Hyperprolactinemia: From Basic to Clinical Studies. Front Psychiatry. 2022 May 6;13:874705. doi: 10.3389/fpsyt.2022.874705. PMID: 35599770; PMCID: PMC9121093.
2. Koricanac A, Tomic Lucic A, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, Radmanovic O, Matovic M, Stanojevic M, Jurisic Skevin A, Simovic Markovic B, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD, Nikolic M, Zornic N, Nesic J, Muric N, **Radmanovic B**. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia. Front Psychiatry. 2022 Jul 25;13:925757. doi: 10.3389/fpsyt.2022.925757. PMID: 35958655; PMCID: PMC9357900.
3. Djordjevic N, **Radmanovic B**, Cukic J, Baskic D, Djukic-Dejanovic S, Milovanovic D, Aklillu E. Cigarette smoking and heavy coffee consumption affecting response to olanzapine: The role of genetic polymorphism. World J Biol Psychiatry. 2020;21(1):29-52.
4. Ilic MB, Mitrovic SL, Vuletic MS, Radivojcevic UM, Janjic VS, Stanković VD, Vojinovic RH, Stojadinovic DS, **Radmanovic BR**, Jovanovic DV. Correlation of Clinicopathological Characteristics of Breast Carcinoma and Depression. Healthcare (Basel). 2019;7(3):107.

5. Numanovic A, Mladenovic Z, Janjic V, **Radmanovic B**. Psychological and sociodemographic characteristics and development of physical exercise dependence. Rev Bras Med Esporte. 2018;24(1):50-53.

Проф. др Александра Јуришић Шкевин:

1. Grbović V, Đukić S, Stefanović S, Zdravković-Petrović N, Simović S, **Jurišić-Škevin A**. The effects of combined physical procedures on the functional status of patients with diabetic polyneuropathy. Vojnosanit pregl. 2022; 79(6): 571–576.
2. Adamovic T, **Jurisc-Skevin A**, J Madic D, Sovilj M, Jelcic Lj, Maksimovic S, Subotic M. Head righting reflex in newborns as the predictive factor of early child development: a longitudinal study. Early Child Dev Care. 2020; 192:1–13.
3. **Jurisc-Skevin A**, Grbovic V, Stankovic I, Radunovic A, Nurkovic J, Milosevic B, Cvetkovic A, Divjak A, Vulovic M. The impact of pain on functionality and health related quality of life in patients with knee osteoarthritis. Srp Arh Celok Lek, 2019; 147(1-2):45-51.
4. **Jurisc-Skevin A**, Filipovic N, Mijailovic N, Divjak A, Nurkovic J, Radakovic R, Gacic M, Grbovic V. Gait Analysis using Wearable Sensors with Multiple Sclerosis Patients. Technical Gazette. 2018; 25 (Supl. 2):339-342.
5. Nurkovic J, Zaletel I, Nurkovic S, Hajrovic S, Mustafic F, Isma J, **Skevin AJ**, Grbovic V, Filipovic MK, Dolicanin Z. Combined effects of electromagnetic field and low-level laser increase proliferation and alter the morphology of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. Lasers Med Sci 2017; 32 (1):151-60

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Уже научне области: Психијатрија и Физикална медицина и рехабилитација.

Предмет истраживања се односи на испитивање биомаркера морфолошко-функционалног статуса нервног ткива и исхода лечења истовременог третмана несанице и бола у врату и/или леђима. Предмет истраживања, циљ и постављене хипотезе и методолошки приступ истраживању су међусобно усклађени, а предложени коментори имају стручне и научне компетенције које су подударне са предметом истраживања.

#### 5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Владимир Јањић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. Доц. др Игор Симанић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан;
3. Проф. др Милан Латас, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан.



Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Милана Ђорђића имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

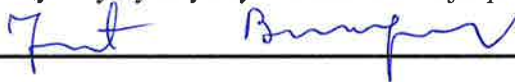
## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Милан Ђорђевић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

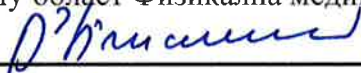
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Милана Ђорђевића под називом „Ефекат несанице на исходе физикалне терапије код пацијената са цервикалним и лумбалним болом у клиничкој пракси“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

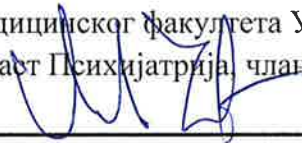
др Владимир Јањић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник



др Игор Симанић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација, члан



др Милан Латас, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан



У Крагујевцу, 21.11.2022. године