

UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
FAKULTET: MEDICINSKI FAKULTET



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊА ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ БАЊА ЛУКА

Примљено:	7.2.2023.	Образац
Орг. јед.	Број	Прилог

4100

IZVJEŠTAJ

o ocjeni podobnosti teme, kandidata i mentora za izradu doktorske disertacije

I PODACI O KOMISIJI

Organ koji je imenovao komisiju: Naučno-nastavno vijeće Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci, na V redovnoj elektronskoj sjednici

Datum imenovanja komisije: 16.01.2023. godine

Broj odluke: 18/3.35/2023

Sastav komisije:

1. Prof.dr Milka Mavija	Redovni profesor	Oftalmologija
Prezime i ime	Zvanje	Naučno polje i uža naučna oblast
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	predsjednik	Funkcija u komisiji
Ustanova u kojoj je zaposlen-a		
2. Doc.dr Dragana Ristić	Docent	Oftalmologija
Prezime i ime	Zvanje	Naučno polje i uža naučna oblast
Medicinski fakultet VMA Univerziteta odbrane u Beogradu	član	Funkcija u komisiji
Ustanova u kojoj je zaposlen-a		
3. Prof. dr Daliborka Tadić	Vanredni profesor	Neurologija
Prezime i ime	Zvanje	Naučno polje i uža naučna oblast
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci	član	Funkcija u komisiji
Ustanova u kojoj je zaposlen-a		

II PODACI O KANDIDATU

1. Ime, ime jednog roditelja, prezime: Sanela-Sanja (Marija) Burgić
2. Datum rođenja: 31.03.1985. godine Mjesto i država rođenja: Banja Luka, Bosna i Hercegovina

II.1 Osnovne studije

Godina upisa: Godina završetka: Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: Univerzitet u Banjoj Luci

Fakultet/i: Medicinski fakultet

Studijski program: Medicina

Zvanje: Doktor medicine

II.2 Master ili magistarske studije

Godina upisa: Godina završetka: Prosječna ocjena tokom studija:

Univerzitet: /

Fakultet/i: /

Studijski program: /

Zvanje: /

Naučna oblast: /

Naslov završnog rada: /

II.3 Doktorske studije

Godina upisa:

Fakultet/i: Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

Studijski program: Doktorske studije biomedicinskih nauka

Broj ECTS do sada ostvarenih: Prosječna ocjena tokom studija:

II.4 Prikaz naučnih i stručnih radova kandidata

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija ¹
1.	Jović D, Petrović-Tepić S, Knežević D, Tepić A, Burgić S , Radmanović V, Burgić-Radmanović M. Characteristics of unintentional injuries in hospitalised children and adolescents – National retrospective study. Srpski Arh Celok Lek 2023 Online First January 10, 2023	M23 Originalni naučni radovi objavljeni u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current Contents-u (CC)
<i>Kratak opis sadržine:</i>		
Introduction/Objective. Unintentional injuries is a global health issue among children and adolescents. The aim of this study was to examine the characteristics of unintentional injuries divided according to different age groups and sex among the children and adolescents who have been hospitalised in public hospitals of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina. Methods. A retrospective analysis of the e-base of the Agency for certification, accreditation and health care quality improvement of the Republic of Srpska data were collected from 10 public hospitals for patients aged ≤19 years, who have been hospitalised for unintentional injuries in the period of January 2018 and December 2020. Results. The study identified 1,336 patients who were hospitalised for unintentional injuries, most of whom were boys (67.4%). Falls were the most frequent cause of hospitalisation in children of all age categories (aged 1 (70.6%), 1 to 4 (59.1%), 5 to 9 (68.5%)) and adolescents aged 10-14 (64.1%), while road traffic injuries were the leading cause of hospitalisation in adolescents aged 15 to 19 (62.6%). The cause of injury for the hospitalised patients were significantly related to age ($p < 0.001$) and sex ($p < 0.05$) groups. According to the nature of the injury in relation to the area of the body, the most frequent injuries were to the head (41.1%), caused by traffic accidents and falls. Conclusion. Since falls and road traffic injuries were the leading causes of hospitalisation, preventive measures should be taken to reduce the frequency of these injuries.		
Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA <u>NE</u> DJELIMIČNO		

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
2.	Burgić S, Smoljanović-Skočić S, Topić B, Markić B, Mavija M. Uticaj COVID-19 pandemije na komplijansu anti VEGF lijekova kod pacijenata sa neovaskularnom formom senilne degeneracije makule. Zbornik radova. III kongres oftalmologa Republike Srpske i Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 6-8. oktobar 2022; 204-209.	Naučni pregleđni radovi objavljeni u zbornicima sa međunarodnih naučnih skupova štampani u cjelini
<i>Kratak opis sadržine:</i>		
<p>Uvod: Intravitrealna aplikacija inhibitora angiogeneze – lijekova koji inhibiraju vaskularni endotelni faktor rasta (Vascular endothelial growth factor, VEGF) predstavlja zlatni standard u liječenju neovaskularne forme senilne degeneracije makule. Pacijenti sa ovim oboljenjem zahtijevaju redovnu primjenu anti VEGF lijekova u cilju postizanja kontrole aktivnosti bolesti i održavanja makule "suvom". Komplijansa anti VEGF lijekovima je ključna, jer čak i mala odstupanja od algoritma liječenja mogu dovesti do gubitka vida. Međutim, COVID-19 pandemija je dovela do odgodene primjene anti VEGF lijekova širom svijeta, a kratkoročne i dugoročne posljedice odgodene terapije su predmet istraživanja.</p> <p>Cilj: Ispitati efekat COVID-19 pandemije na komplijansu anti VEGF lijekova kod pacijenata oboljelih od neovaskularne forme senilne degeneracije makule, te uticaj na njihove funkcionalne i morfološke ishode.</p> <p>Diskusija: Pregledom dostupne literature istražili smo uticaj odgodene ili propuštenje primjene anti VEGF lijekova kod pacijenata sa neovaskularnom formom senilne degeneracije makule uzimajući u obzir uticaj na funkcionalne i morfološke ishode, te dužinu prekida tretmana, kao i režim doziranja.</p> <p>Zaključak: COVID-19 pandemija je dovela do kratkoročih negativnih funkcionalnih efekata, sa pogoršanjem centralne vidne oštchine, kao i do pogoršanja morfološkog statusa makule kod pacijenata koji zahtjevaju kontinuiranu primjenu anti VEGF lijekova. Dugoročni negativni efekti odlaganja anti VEGF tretmana su trenutno u fokusu istraživanja.</p>		

Rad pripada problematici doktorske disertacije:

DA

NE

DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
3.	Markić B, Mavija M, Smoljanović-Skočić S, Tepić-Popović M, Burgić SS . Predictors of intraocular pressure change after cataract surgery in patients with pseudoexfoliation glaucoma and in non glaucomatous patients. Vojnosanit Pregl 2022; 79(1): 31–39.	M23 Originalni naučni radovi objavljen u međunarodnim časopisima

Kratak opis sadržine:

The cataract surgery in eyes with and without glaucoma results in the sustained intraocular pressure (IOP) reduction but it is still unknown which glaucomatous patients will achieve clinically significant reduction. The preoperative IOP and some ocular biometric parameters have been shown as potential predictors of the postoperative IOP reduction. The aim of our prospective intervention study was to evaluate that relationship in medically controlled patients with the pseudoexfoliation glaucoma (PXG) and in the nonglaucomatous patients. Methods. Thirty-one PXG patients (31 eyes) and 31 nonglaucomatous patients (31 eyes), all with clinically significant cataract, were enrolled. The preoperative IOP, anterior chamber depth (ACD), axial length (AL), lens thickness (LT), lens position (LP) [LP = ACD + 0.5 LT], relative lens position (RLP) [RLP = LP / AL] and the pressure-to-depth ratio (PD ratio) [PD ratio = preoperative IOP/preoperative ACD] were evaluated as potential predictors of the IOP change in the 6th postoperative month. Results. In the 6th postoperative month, in the PXG group, the IOP reduction was -3.23 ± 3.41 mmHg ($-17.67 \pm 16.86\%$) from the preoperative value of 16.27 ± 3.08 mmHg and in the control group, the reduction was -2.26 ± 1.71 mmHg ($-15.06 \pm 10.93\%$) from the preoperative value of 14.53 ± 2.04 mmHg. In the PXG group, the significant predictors of the absolute and the percentage IOP reduction were the preoperative IOP, AL, and PD ratio. In the same group, RLP was shown as a significant predictor of absolute change in the IOP in multi-variate analysis, and the percentage IOP change in both the univariate and the multivariate analyses. In the control group, the preoperative IOP and the PD ratio were the only significant parameters that could predict absolute change in the postoperative IOP. Conclusion. The cataract surgery leads to the IOP reduction both in the PXG and nonglaucomatous eye. Predictors monitored in this study are widely available and simply calculable parameters that can be potentially used in managing glaucoma.

Rad pripada problematici doktorske disertacije:

DA

NE

DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
4.	Burgić Radmanović M, Burgić S . Promjena dijagnostičkih kategorija u razvojnoj psihijatriji i učestalost primjene antipsihotika. Engrami 2022, vol 44, br 1. Suppl 1.	Naučni radovi obavljeni u časopisima indeksiranim na ostalim bazama

Kratak opis sadržine:

Uvod: Mnoga djece i adolescenti imaju psihičke probleme koji narušavaju njihov normalan razvoj i funkcionalisanje. Procjenjuje se da oko 10% djece i adolescenta pati od psihičkih poremećaja koji dovode do značajnijih oštećenja i zahtijevaju liječenje.

Cilj: Cilj rada je utvrditi promjene u dijagnostičkim kategorijama kod djece i adolescenta liječenih na Odjeljenju za dječiju i adolescentnu psihijatriju.

Metod rada: Istraživanjem je obuhvaćeno 844 djece liječenih na Odjeljenju za dječiju i adolescentnu psihijatriju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u periodu od 15 godina, a uključena su djeца i adolescenti koji su prvi put hospitalizirani. Ispitanici su podijeljeni u tri skupine.

Zaključak: Analizom podataka je zabilježen porast broja djece i adolescenta s poremećajima u ponašanju i prilagodavanja, kao i porast porodične disfunkcionalnosti, a takođe i češća upotreba antipsihotika kod težih oblika poremećaja ponašanja.

Rad pripada problematici doktorske disertacije:

DA

NE

DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
5.	Burgić Radmanović M, Burgić S. Treatment of behavioural disorders in children and adolescents at the Department for child and adolescent psychiatry of the University clinical center of the Republic of Srpska. Osobnostne motnje v razvojnem obdobju- Preventiva in zgodnja obravnava. Zreče, 5;2022;57-64	Radovi u zbornicima sa međunarodnih naučnih skupova štampani u cjelini
Kratak opis sadržine:		
	<p>Introduction: Many children and adolescents have mental problems that undermine their normal development and functioning. It is estimated that about 10% of children and adolescents suffer from mental disorders at a sufficiently severe level to cause some degree of damage and require treatment. Aim: The aim of this paper is to determine the incidence of behavioural disorders in children and adolescents treated at the Department for Children and Adolescent Psychiatry for the last fifteen years. Subjects and methods: The survey includes 844 patients treated at the Department for Child and Adolescent Psychiatry of the University Clinical Center of the Republic of Srpska in the period from April 2002 to September 2017, involving only children and adolescents who were hospitalized for the first time. The sample consisted of 453 female subjects (54.67%) and 391 male subjects (46.,33%). Subjects were divided into three groups, each covering a period of five years. Results: Female subjects accounted for more than half of the subjects within each group, with a mild increase in the number of patients in the last 4 years. In the overall sample, adolescents, aged 13 to 18 (51.66%) were the most frequent, with the lowest number of subjects under 6 years of age (3.91%). In the overall sample, the most frequent are: psychotic disorders in 18.60% of subjects; behavioural and emotional disorders in 17.,42% of subjects; suicide attempt in 14.34% of subjects. Comparing data by groups, there has been a decline in psychotic disorders, and since 2008, adapting disorders and behavioural and emotional disorders have been most frequently diagnosed. There is an increase in the number of respondents who come from incomplete families in the last few years. About one-third of the sample (33.89%) were exposed to one or more types of abuse. 43.13% of children and adolescents had poor socio-economic status. The abuse of psychoactive substances was observed in 2.61% of adolescents, and this number has been increasing for the last five years. Family dysfunction is present in 57.35% of children and adolescents. Conclusion: In our study, there was an increase in the number of children and adolescents with behavioural disorders and adjustment disorders, as well as an increase in family dysfunctionality and psychoactive substance abuse in adolescents. The treatment of behavioural disorders is multimodal and focused on the child and the environment in which he or she lives (parents, school ...).</p>	
	Rad pripada problematiči doktorske disertacije:	DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
6.	Smoljanović-Skočić S, Markić B, Burgić SS, Mavija M, Brunet S. Structural and functional macular changes after cataract surgery in diabetic patients. Med Pregl 2020; 73: 284-290.	M51 Originalni naučni radovi objavljeni u časopisima od međunarodnog značaja
Kratak opis sadržine:		
	<p>In recent years, the number of diabetic patients requiring cataract surgery has been on the rise. The aim of this study was to examine the effects of cataract surgery on visual acuity and changes in the central retinal thickness in diabetic patients with and without retinopathy, in relation to the duration of the disease, type of therapy, and the level of glycated hemoglobin and serum lipids. Material and Methods. The prospective study included 51 eyes of 34 patients divided into three groups. Preoperatively, all patients underwent best-corrected visual acuity evaluation with Snellen chart, cataract grading using lens opacities classification system III, as well as fundus examination and optical coherence tomography. Postoperative follow-up visits were scheduled after the first, fourth, sixth, eighth, and twelfth weeks after which the patients underwent best-corrected visual acuity evaluation and optical coherence tomography. The obtained values were statistically processed and analyzed in relation to the duration of the disease, the type of therapy, and the level of glycated hemoglobin and serum lipids. Results. Of 51 eyes, 5.9% developed macular edema during the fourth postoperative week with central retinal thickness > 310 mm. Subclinical central retinal thickness changes were registered in all groups with the highest values in group I (diabetics with retinopathy) in the sixth postoperative week. The average value of central retinal thickness in group I was 256 ± 11 mm at baseline and 273 ± 11 mm in week 6. The best-corrected visual acuity improved in all groups, without changes in central retinal thickness. Conclusion. Good visual acuity and absence of significant changes in macular thickness are</p>	

helpful when making the decision to perform cataract surgery in patients with diabetes. Postoperative follow-up visits should include optical coherence tomography in addition to standard procedures.

Rad pripada problematični doktorske disertacije: DA NE **DJELIMIČNO**

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
7.	MB Radmanović, SS Burgić. Comorbidity in Children and Adolescents with ADHD. ADHD, 2020- intechopen.com	Naučni radovi obavljeni u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current Contents-u (CC)

Kratak opis sadržine:

Attention Deficit Hyperactivity Disorder with or without hyperactivity disorder is a neurobiological disorder that involves the interaction of the neuroanatomical and neurotransmitter systems. It is a developmental disorder of psychomotor skills that is manifested by impaired attention, motor hyperactivity and impulsivity. This disorder is characterized by early onset, the association of hyperactive and poorly coordinated behavior with marked inattention and lack of perseverance in performing tasks; and this behavior occurs in all situations and persists over time. This disorder is inappropriate for the child's developmental age and maladaptive. Disorders of neurotransmitter metabolism in the brain with discrete neurological changes can lead to behavioral difficulties and other psychological problems. Most children and adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder have comorbidities, often multiple comorbid conditions in the same person. Comorbidity was observed in both clinical and epidemiological samples. It is estimated that about two-thirds of children with this disorder have at least one other psychiatric disorder diagnosed. Symptoms persist and lead to significant difficulties in the daily functioning of the child, such as school success, social interactions, family and social functioning, etc. Recent studies indicate the presence of various neuroophthalmological disorders in children and adolescents with ADHD. The most common comorbidities in children and adolescents with ADHD that will be covered in this chapter are autism spectrum disorder, mood disorder, anxiety, learning disabilities, conduct disorders, tics disorder and epilepsy.

Rad pripada problematični doktorske disertacije: DA NE **DJELIMIČNO**

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
8.	Markić B, Mavija M, Smoljanović Skočić S, Burgić SS. Effects of cataract surgery on short-term and long-term intraocular pressure fluctuations in non-glaucomatous and medically controlled primary open-angle glaucoma patients. Med Pregl 2019; LXXII (7-8): 202-208.	M51 Originalni naučni radovi objavljeni u časopisima od međunarodnog značaja

Kratak opis sadržine:

It has been recognized that cataract surgery leads to a reduction of intraocular pressure, both in healthy and in glaucoma patients. This prospective interventional clinical study aimed to investigate the effects of cataract surgery on intraocular pressure and its short- and long-term fluctuations in medically controlled primary open-angle glaucoma patients and non-glaucomatous patients. Material and Methods. Two groups of 31 patients (31 eyes) were studied. The observed group included patients with glaucoma and cataract, and the control group included patients with senile cataract only. The intraocular pressure was measured three times daily pre- and at 1, 3 and 6 months postoperatively. Results. In both groups, a significant postoperative reduction in both mean and maximum intraocular pressure. Six months after surgery, in the observed group the average and maximum intraocular pressure reduction levels were -2.73 ± 1.91 mmHg and -3.16 ± 2.19 mmHg, and -2.26 ± 1.71 mmHg and -2.53 ± 1.70 mmHg in the control group. In the observed group, at 3 and 6 months after surgery, a significant reduction in short-term fluctuations was observed. Six months after surgery, short-term fluctuations decreased by -1.04 ± 2.20 mmHg compared to preoperative. Postoperatively, in the observed group, long-term fluctuations of average and maximum intraocular pressure were 2.69 ± 2.15 mmHg and 2.88 ± 2.22 mmHg, respectively, and in the controls they were 2.02 ± 1.28 mmHg and 2.42 ± 1.47 mmHg, showing no significant differences between groups. Conclusion. In patients with primary open-angle glaucoma, cataract surgery results in a statistically significant reduction in both average and maximum intraocular pressure as well as of short-term fluctuations.

<i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>	DA	<u>NE</u>	DJELIMIČNO
--	----	-----------	------------

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
9.	Burgić Radmanović M, Simić I, Burgić S. Changing diagnostic category in development psychiatry. <i>Psychiatria Danubina</i> 2018;30(6):348-353.	Naučni radovi obavljeni u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current Contents-u (CC)

Kratak opis sadržine:

Introduction: Many children and adolescents have mental problems that undermine their normal development and functioning. It is estimated that about 10% of children and adolescents suffer from mental disorders at a sufficiently severe level to cause some degree of damage and require treatment.

Aim: The aim of this paper is to determine whether there have been changes in the diagnostic categories in developmental psychiatry in children and adolescents treated at the Department for Children and Adolescent Psychiatry for the last fifteen years.

Subjects and methods: The survey includes 844 patients treated at the Department for Child and Adolescent Psychiatry of University Clinical Center of the Republic of Srpska in the period from April 2002 to September 2017, involving only children and adolescents who were hospitalized for the first time. The sample consisted of 453 female subjects (54, 67%) and 391 male subjects (46, 33%). Subjects were divided into three groups: group 1 - hospitalization in the period from 2002 to 2007; group 2 - hospitalization in the period from 2008 to 2012; group 3 - hospitalization in the period from 2013 to September 2017.

Results: Female subjects accounted for more than half of the subjects within each group, with a mild increase in the number of patients in the last 4 years. In the overall sample, adolescents, aged 13 to 18 (51.66%) were the most frequent, with the lowest number of subjects under 6 years of age (3.91%). In the overall sample, the most frequent are: psychotic disorders in 18.60% of subjects; behavioral disorders and emotions in 17, 42% of subjects; suicide attempt, in 14.34% of subjects. By comparing data by groups, there has been a decline in psychotic disorders, and since 2008, adapting disorders and behavioral and emotional disorders have been most frequently diagnosed. There is an increase in the number of respondents who come from incomplete families in the last few years. About one-third of the sample (33.89%) were exposed to one or more types of abuse. 43.13% of children and adolescents with poor socio-economic status. Comorbid diseases are present in 5.92% of children and adolescents. In 26.18% of the sample, psychiatric disorders are present in the family history. The abuse of psychoactive substances was observed in 2.61% of adolescents, and this number has been increasing for the last five years. Family dysfunction is present in 57.35% of children and adolescents.

Conclusion: In our study, there was an increase in the number of children and adolescents with behavioral disorders and adjustment disorders, as well as an increase in family dysfunctionality and psychoactive substances abuse in adolescents.

<i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>	DA	<u>NE</u>	DJELIMIČNO
--	----	-----------	------------

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
10.	Burgić Radmanović M, Burgić S. Psihičke reakcije djece i adolescenata na malignu bolest. Motrišta br.101-102; 2018;119-124.	Radovi obavljeni u časopisima indeksiranim na ostalim bazama

Kratak opis sadržine:

Hronične bolesti u djetinjstvu povezane su sa povećanim rizikom od psihičkih poteškoća kod oboljelog djeteta. Djetetovo prilagođavanje na bolest zavisi, u velikoj mjeri, o reakcijama roditelja i članova porodice. Prepostovalja se da hronična bolest i/ili njegovo liječenje mogu ugroziti intelektualni razvoj i akademski napredak djeteta.

Maligno oboljenje djeteta uvijek zahtjeva dodatni emocionalni angažman porodice. Važno je da roditelji prepozazu i mogu se nositi sa strahovima koje ima dijete jer će mu time pomoći.

<i>Rad pripada problematici doktorske disertacije:</i>	DA	<u>NE</u>	DJELIMIČNO
--	----	-----------	------------

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
11.	Burgić Radmanović M., Burgić S. Stigma and mental disorders in developmental age. Psychiatria Danubina 2017;29(5):S906-909.	Naučni radovi obavljeni u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current Contents-u (CC)

Kratak opis sadržine:

Most mental disorders begin during developmental age. Different misinformation about mental illnesses cause anxiety, create stereotypes and promote stigma. Stigma has been identified as a likely key factor in mental health services access and utilization, particularly under-utilization of existing services especially in children with mental disorders. Stigma is a problem with which parents / carers face child emotional and behavioral problems when they seek professional help. Very often they avoid to seek professional help due to existing stigmatized attitudes leading to lack of treatment. Poor mental health is strongly related to other health and development concerns in young people, notably lower educational achievements, substance abuse and violence. The paper presents influence of mental disorders in developmental age and consequence of mental stigma on psychosocial function on children and adolescent.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
12.	Burgić Radmanović M., Burgić S. 1354-Type of traumatic experience and depression in adolescents. European Psychiatry 2013;28(S1):1-1.	Naučni radovi obavljeni u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current Contents-u (CC)

Kratak opis sadržine:

Introduction: There is a growing body of epidemiologic evidence that psychosocial factors are linked to depression. Objective: Relations between presence of depression and traumatic experiences in adolescent's anamnesis are presented in this research study in which 536 adolescents aged 15 to 18 years took part.

Aims: Identification connection type of traumatic experiences and depression in adolescent.

Methods: By using BDI and RADS is found that 12 -18% of adolescents confirm clinical level of depression symptoms. On LSCL-R questionnaire 415 adolescents (77,4%) had stress life events. The most of them had death of close person, catastrophe, or had been witness of catastrophe or severe accident, while small number of them had had severe accident, or were witness of violence in family, experienced divorce of parents, emotional, physical and sexual abuse, severe financial difficultys etc.

Results: There is strong connection between type of trauma and depression.

Conclusion: The deepest depression of adolescence was caused by physical and sexual abuse, death and illness of family member, violence, conflicts and heavy disagreement in family. It is important to seek and discover adolescents who are under the influence of various stress factors, because it decreases risk of developing depression disorders. Support and help of family members defend adolescent of depressive answers on various traumatic experiences.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
13.	Radmanović-Burgić M, Gavrić Z, Burgić S. Eating attitudes in adolescent girls. Psychiatr Danub. 2011 Mar;23(1):64-68.	Naučni radovi obavljeni u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current

		Contents-u (CC)
--	--	--------------------

Kratak opis sadržine:

Introduction: Eating disorders are more common in women; especially adolescent girls are at risk. Our objective was to assess whether the adolescent girls were satisfied with their present physical appearance and weight and to analyze their views about their appearance.

Subjects and methods: The survey was conducted among female adolescents, aged 16-17, in all secondary schools in Banjaluka, using the Eating Attitudes Test - EAT-26. The response rate was 1956 (87.3%) out of 2240 (total number in the first and second grade female students).

Results: Almost half of the students surveyed with BMI <18.5 kg/m² were sometimes dissatisfied with their body image. More than half (54.8%) with BMI 18.5-25 kg/m² were sometimes dissatisfied with their appearance, while 1 of 10 respondents had that feeling often. Nearly 20% declared that they often wanted to be slimmer. With statistically significant differences, the surveyed students with BMI <18 kg/m² stated that they were unaware of calorie value of foods in comparison to students with BMI of 18-25 kg/m² ($\chi^2=63.7$, df=24, p=0.000). Nearly 33% of respondents were always, very often, and often familiar with food calorie values.

Discussion: Unrealistic idea of the body size can bring out various health risks. The health risks ranges from inadequate child attempts to inability to recognize and stop the weight gain.

Conclusion: The survey highlights a need for education of young people in order to accept a healthy lifestyle.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
14.	Burgić-Radmanović M, Burgić S. Comorbidity in children and adolescent psychiatry. Psychiatr Danub. 2010 Jun;22(2):298-300.	Naučni radovi obavljeni u međunarodnim časopisima indeksiranim u Current Contents-u (CC)

Kratak opis sadržine:

Numerous epidemiological and clinical studies found a high incidence of comorbidity in children and adolescent psychiatry. In population of children and adolescents is most often described and researched comorbidity of depression, anxiety disorders, than in hyperkinetic and behavioral disorders, and finally the difficulty in reading (dyslexia) and antisocial behavior disorders. The common occurrence of two diagnoses may be the result of a disorder that has a complex pattern of symptoms, which apparently seems to be two disorders, but in fact is a single disorder. Comorbidity may be two disorders that share the same set of risk factors or is it possible that a one disorder is a risk of development of other disorder. Knowledge and understanding of comorbidity is important as a preventive and therapeutic point of view. Comorbidity is particularly important because complicates diagnostic process and influences the course, prognosis and treatment of children and adolescents.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
15.	Gavrić Ž, Radmanović-Burgić M, Burgić S. Satisfaction with body image, attitudes and nutritional habits in secondary school students in Banja Luka. Engrami 2010;32(3):19-25.	Originalni naučni radovi objavljeni u časopisima od međunarodnog značaja

Kratak opis sadržine:

Autori su ispitivali stavove i navike o ishrani kod adolescentkinja. Anketnim istraživanjem obuhvaćeno je 1441 adolescentkinja u dobi od 16-17 godina. Korišten je anketni upitnik EAT-26. Ova studija ukazuje da je potrebna edukacija mladih u vezi ishrane, koja će pomoći mladima u usvajaju zdravih stavova prema pravilnoj ishrane i zdravim stilovima života.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
16.	Šuščević D, Stanković J, Šajić B, Burgić S , Stojanović Z, Obradović Z, Karan Ž, Spasojević G. Anthropometric analysis of the nourishment of population in rural areas. Glasnik Antropološkog društva Srbije 2009;44:441-446.	Originalni naučni radovi objavljeni u časopisima od međunarodnog značaja

Kratak opis sadržine:

In the lower course of Vrbas river there is fluvisol-eugley soil type (black soil) on the left side and its very fertile. On the right side there is pseudogley soil type (sandy soil) and its lower quality. The study is experimental and includes field work. The specimen consists of 68 examinees from Kladari village and 63 examinees from Povelic village. Personal and family history were taken and following clinical examinations and anthropometric measurements were done on all examinees: blood pressure, blood sugar, lipid profile (TC, LDL, VLDL, HDL, TCG), weight, height, waist circumference and hip circumference and calculated WHR and WSR parameters. Obesity and preobesity are found in population of Kladari village. High WHR and WHS are also noticed, which shows higher risk of metabolic complications. Undernourishment and normal nourishment is appeared in most of our examinees from Povelic village.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica	Kategorija
17.	Burgić-Radmanović M, Gavrić Ž, Burgić S . Uticaj traume na depresivnost adolescenata. Zbornik radova Trećeg međunarodnog kongresa „Ekologija, zdravlje, rad, sport“, Banja Luka, 2009;94-99.	Originalni naučni radovi u časopisu nacionalnog značaja

Kratak opis sadržine:

Autori su prikazali odnos između depresivnosti i traumatskog iskustva u životnoj anamnezi adolescenata. U istraživanje je uključeno 536 adolescenata, dobi od 15 do 18 godina. Na upitnicima BDI i RADS nađeno je da 12 do 18% adolescenata ispoljava klinički nivo depresivne simptomatologije. Na LSCL-R upitniku 415 adolescenata (77,4%) su doživjeli traumatske događaje, najčešće smrt bliske osobe, katastrofu ili su bili svjedoci ozbiljne nesreće. Postoji značajna povezanost između vrste traume i depresivnosti. Najjača depresivnost kod adolescenata je povezana sa tjelesnim i seksualnim zlostavljanjem, smréu ili bolešću člana porodice. Važno je prepoznati i otkriti adolescente koji su pod djelovanjem nepovoljnih stresora, jer to smanjuje rizik za depresivne poremećaje.

Rad pripada problematici doktorske disertacije: DA NE DJELIMIČNO

Da li kandidat ispunjava uslove? DA NE

III PODACI O MENTORU/KOMENTORA

Biografija mentora (do 1000 karaktera):

Prof. dr Mirko Resan

Pukovnik vanredni profesor dr sc. med. Mirko Resan rođen je 12.04.1971. godine u Zemunu. Osnovnu i srednju školu završio je u Beogradu. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 1998. godine sa prosečnom ocenom 8,67. Posle završenog fakulteta, bio je na odsluženju vojnog roka u Školi rezervnih oficira sanitetske službe. U aktivnu vojnu službu, kao potporučnik sanitetske službe, primljen je 1999. godine i počeo sa službom u Centru vojnoredicinskim ustanova Beograd – VMC araburma gde je radio kao lekar opšte medicine 4 godine.

Specijalističke studije iz oftalmologije je završio 2007. godine na Vojnoredicinskoj akademiji u Beogradu i položio specijalistički ispit sa odličnom ocenom.

Magistarske studije je završio na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu i 2007. godine odbranio magistarsku tezu pod naslovom „Uticaj metaboličke kontrole na nastanak i tok dijabetesne retinopatije kod obolelih od tipa 2 dijabetesa“.

Doktorsku disertaciju pod naslovom „Povezanost fotoablacije strome rožnjače kratkovidih očiju sa nivoima medijatora imunske reakcije u suzama“ odbranio je 12.02.2014. godine na Medicinskom fakultetu VMA.

U zvanje asistenta na predmetu Oftalmologija Medicinskog fakulteta Vojnoredicinske akademije je izabran 2008. godine i reizabran 2012. godine. U zvanje docenta je izabran 2014. godine, a u zvanje vanrednog profesora 2019. godine.

Posle završene specijalizacije, obavljao je dužnost odeljenskog lekara na Klinici za očne bolesti VMA, od marta 2009. godine obavljao je dužnost načelnika Odeljenja za funkcionalnu dijagnostiku, a od marta 2016. Obavlja dužnost načelnika Odeljenja za zadnji očni segment Klinike za očne bolesti, gde se i sada nalazi.

Bavi se hirurgijom katarakte i refraktivnom hirurgijom rožnjače excimer laserom.

Pored svoje redovne formacijske dužnosti obavlja i dužnosti sekretara Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta VMA i predsednika Udruženja za kataraktu i refraktivnu hirurgiju Srbije.

Kao istraživač član je tima u okviru naučno-istraživačkog projekta „Savremeni pristup transplantacionoj hirurgiji u oftalmologiji“ na Medicinskom fakultetu VMA.

Kao autor i koautor objavio je 15 radova u stručnim i naučnim časopisima sa SCI liste. Jedan je od autora u udžbeniku „Oftalmologija za studente medicine“. Autor i koautor je poglavlja u dve monografije i dva međunarodna video atlasa.

Oženjen je i ima troje dece.

Radovi iz oblasti kojoj pripada prijedlog doktorske disertacije:

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	Resan M , Cvejic Z, Baenninger PB, Hafezi F, Massa H, Vukosavljevic M, Pajic B. The effect of cross-linking procedure on corneal wavefront aberrations in patients with keratoconus - with literature review. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2021 OnLine-First (00): 79-79.
2.	Pajic B, Resan M , Pajic-Eggspuehler B, Massa H, Cvejic Z. Triggerfish recording of IOP patterns in combined HFDS minimally invasive glaucoma and cataract surgery: a prospective study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2021 Aug 06; 10 (16).
3.	Pajic B, Pajic-Eggspuehler B, Rathjen C, Resan M , Cvejic Z. Why use ultrashort pulses in ophthalmology and which factors affect cut quality. <i>Medicina-Lithuania</i> 2021 Jul 08; 57 (7).
4.	Pajic B, Massa H, Baenninger PB, Eskina E, Pajic-Eggspuehler B, Resan M , Cvejic Z. Multifocal femto-presbyLASIK in pseudophakic eyes. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2021, May 25; 10 (11).
5.	Pajic B, Cvejic Z, Massa H, Pajic-Eggspuehler B, Resan M , Studer HP. Laser vision correction for regular myopia and supracor presbyopia: a comparison study. <i>Applied Sciences-Basel</i> 2020, vol.10.
6.	Resan M , Vukosavljevic M, Stanic E, Kovac B, Ristic D, Petrovic M, Pajic-Eggspuehler B, Pajic B. Steep keratometry and central pachymetry after corneal collagen cross-linking procedure in patients with

	keratoconus. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2020; 77: 215-219.
7.	Pajic B, Cvejic Z, Mansouri K, Resan M , Allemann R. High-frequency deep sclerotomy, a minimal invasive ab interno glaucoma procedure combined with cataract surgery: physical properties and clinical outcomes. <i>Applied Sciences-Basel</i> 2020, vol.10.
8.	Resan M , Vukosavljevic M, Vojvodic D, Pajic-Eggspuehler B, Pajic B. The acute phase of inflammatory response involved in the wound-healing process after excimer laser treatment. <i>Clinical Ophthalmology</i> 2016; 10: 993-1000.
9.	Resan M , Stanojević I, Petković A, Pajić B, Vojvodić D. Levels of interleukin-6 in tears before and after excimer laser treatment. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2015; 72: 350-355.
10.	Resan M , Vukosavljević M, Milivojević M. Photorefractive keratectomy for correction of myopia-our one-year experience. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2012; 69(10):852-7.
11.	Vukosavljević M, Milivojević M, Resan M , Cerović V. Laser in situ keratomileusis (LASIK) for correction of myopia and hypermetropia-our one year experience. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2009; 66 (12):979-84.
12.	Kosanović-Jaković N, Resan M , Dimitrijević-Srećković V, Vukosavljević M, Milenković S, Čolak E, Risović D, Avramović S, Canović F. Metabolic control and diabetic retinopathy in patients with diabetes type 2. <i>Spektrum der Augenheilkunde</i> 2010; 24: 157-161.
13.	Kosanović-Jaković N, Ivanović B, Milenković S, Risović D, Dimitrijević- Srećković V, Radosavljević A, Risimić D, Resan M . Anterior ischemic optic neuropathy associated with metabolic syndrome. <i>Arquivos Brasileiros de Oftalmologia</i> 2008; 71 (1): 62-6.
14.	Draganić V, Vukosavljević M, Milivojević M, Resan M , Petrović N. Evolution of cataract surgery: smaller incision-less complications. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2012; 69(5):385-8.
15.	Avramović S, Vukosavljević M, Janićijević-Petrović M, Petrović N, Resan M . Artificial monoblock lenses implantation following rupture of posterior capsule during phacoemulsificationsurgery. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2010; 67(12): 1003-6.
16.	Kovač B, Vukosavljević M, Janićijević-Petrović M, Resan M , Janković J. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome and possible systemic associations inpatients scheduled for cataract surgery in Military Medical Academy. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> 2014; 71(9):839-44.
17.	Kovač B, Vukosavljević M, Djokic-Kovač J, Resan M , Trajković G, Janković J, Smiljanić M, Grgurević A. Validation and cross-cultural adaptation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) in Serbian patients. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 2015; 13:142.

Da li mentor ispunjava uslove?

DA

NE

Biografija komentora (do 1000 karaktera):

Doc. Dr Zoran Vukojević

Roden 10.01.1964. godine u mjestu Stratinska, opština Banja Luka. Osnovnu školu završio u Trnu (opština Laktaši) 1978. godine, a srednju Medicinsku školu u Banjoj Luci 1982. godine. Medicinski fakultet u Banjoj Luci završio 31.01.1989. godine sa prosječnom ocjenom 8,20. Radio u Domu zdravlja Bosanska Krupa od 1990-1992. godine, a od 01.04.1994. godine stalno zaposlen na Klinici za neurologiju UKC Republike Srpske. Specijalizaciju iz neurologije završio sa odličnim uspjehom u Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu 1998. godine. U istoj ustanovi završio edukaciju iz Kliničke elektromioneurografije 2000. godine i edukaciju iz primjene botulinskog toksina kod neuroloških oboljenja 2010. godine. Na Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci 24.12.2010.

godine odbranio magistarsku tezu pod nazivom: "Korelacija kliničkog i elektromioneurografskog nalaza u procjeni kvaliteta života kod dijabetične neuropatije". Na istom fakultetu 15.06.2017. godine odbranio doktorsku disertaciju pod nazivom: „Procjena kvaliteta života kod bolesnika sa centralnim, perifernim i mješovitim tipom hroničnog neuropatskog bola“.

Stalno zaposlen na Klinici za neurologiju UKC Republike Srpske u Odjeljenju za neuromišićne bolesti sa opštom neurologijom, a uže oblasti kojima se bavi su neuromišićne bolesti, klinička elektromioneurografija, neuropatski bol i primjena botulinskog toksina kod neuroloških oboljenja. Jedan od osnivača Kabineta za primjenu botulinskog toksina kod neuroloških oboljenja u decembru mjesecu 2010.godine, i to je prvi i za sada jedini takav kabinet u Bosni i Hercegovini. Od 1998. godine angažovan na Katedri za neurologiju pri Medicinskom fakultetu u Banjoj Luci, a trenutno u svojstvu docenta.

Učesnik više kongresa i simpozijuma u Republici Srpskoj i inostranstvu. Autor više radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima.

Član Udruženja neurologa Republike Srpske, Udruženja neurologa u Bosni Hercegovini, Evropske akademije neurologa, Komore doktora medicine Republike Srpske, Društva doktora medicine Republike Srpske i Srpskog udruženja za periferni nervni sistem.

Govori engleski i njemački jezik.

Oženjen i otac dvoje djece.

Radovi iz oblasti kojih pripada prijedlog doktorske disertacije:

R. br.	Autori, naslov, izdavač, broj stranica
1.	Vukojevic Z , Dominovic Kovacevic A, Peric S, Bozovic I, Grgic S, Basta I, Lavrnice D. Assessment of the neuropathic component in a chronic low back pain syndrome. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2022;79(1):25-30.
2.	Vukojevic Z , Peric S, Dominovic Kovacevic A, Bozovic I, Grgic S, Basta I et al. Neuropathic pain as independent predictor of worse quality of life in patients with diabetic neuropathy. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2021;78(9):981-986.
3.	Grgić S, Dominović Kovačević A, Đajić V, Vukojević Z , Tadić D, Račić D et al. Prognostic significance of intrathecal oligoclonal immunoglobulin G in Multiple Sclerosis. <i>Scr Med</i> 2020;51(3):147-151.
4.	Vukojevic Z , Berisavac I, Bozovic I, Dominovic Kovacevic A, Lavrnice D, Peric S. Longitudinal study of neuropathic pain in patients with Guillain-Barré syndrome. <i>Ir J Med Sci</i> (2020).
5.	Bjelica B, Basta I, Bozovic I, Kacar A, Nikolic A, Dominovic-Kovacevic A, Vukojevic Z , Martic V, Stojanov A, Djordjevic G, Petrovic M, Stojanovic M, Peric S. Employment status of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>J Peripher Nerv Syst</i> . 2018 Sep;23(3):178-182.
6.	Dominović-Kovačević A, Račić D, Grgić S, Vukojević Z , Milanović S, Ilić T. Comparison of diagnostic criteria in patients with amyotrophic lateral sclerosis – the contribution of electromyographic findings. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2018;75(5):439-446.
7.	Kacar A, Bjelica B, Bozovic I, Peric S, Nikolic A, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djordjevic G, Vukojevic Z , Dominovic-Kovacevic A, Stojanovic M, Stevic Z, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnice D, Basta I. Neuromuscular-disease specific questionnaire to assess quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. <i>J Peripher Nerv Syst</i> 2018 Mar;23(1):11-16.
8.	Vukojevic Z , Dominovic Kovacevic A, Peric S, Grgic S, Bjelica B, Basta I, Lavrnice D. Frequency and features of the central poststroke pain. <i>J Neurol Sci</i> 2018 Aug 15;391:100-103.
9.	Vukojevic Z , Ilić T, Dominović-Kovačević A, Grgić S, Mavija S. Neurosarcoidosis and multiple intracerebral hematomas: An unusual clinical presentation. <i>J Neurol Sci</i> 2017;379:22-24.
10.	Grgić S, Dominović-Kovačević A, Vukojević Z , Račić D, Đajić V, Tadić D, Ilić T. Korelacija bola i depresije kod oboljelih od multiple skleroze. 5. Međunarodni kongres doktora medicine Republike Srpske; Teslić 2017;Zbornik radova,64-69.

11.	Bozovic I, Kacar A, Peric S, Nikolic A, BjelicaB, Cobeljic M, Petrovic M, Stojanov A, Djuric V, Stojanovic M, Djordjevic G, Martic V, Dominovic A, Vukojević Z , Basta I. Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol 2017 Dec;264(12):2481-2486.
12.	Vukojević Z , Dominovic-Kovačević A, Grgić S, Mavija S. A cluster-tic syndrome: a case report. International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health 2016;3(Suppl.)S16.
13.	Grgić S, Dominović- Kovačević A, Vukojević Z . Značaj oligoklonalnog intratekalnog imunoglobulina G u dijagnozi multiple skleroze. Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja 2014;22(3-4):14-20.
14.	Z. Vukojević , T. Pekmezović, A. Nikolić, S. Perić, I. Basta, I. Marjanović et al. Correlation of clinical and neurophysiological findings with health-related quality of life in patients with diabetic polyneuropathy. Vojnosanit Pregl 2014;71(9):833-838.
15.	Grgić S, Dominović- Kovačević A, Vukojević Z , Račić D:Pain in multiple sclerosis patients.Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2011;19(3):17-25.
16.	Dominović-Kovačević A, Ilić T, Grgić S, Vukojević Z , Kovačević-Dragosavljević V. Spontaneous Resolution of Spinal Epidural Hematoma. Scr Med 2011; 42: 26-7.
17.	Vukojević Z , Dominović-Kovačević A, Grgić S, Račić D, Ćato S:Anterior interosseous nerve syndrome.Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2011;19(2):29-31.
18.	Vukojević Z , Dominović-Kovačević A, Grgić S: Efficiency of intravenous immunoglobulin, corticosteroids and immunosuppressives within the treatment of diabetic amyotrophy.Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip 2011;19(3):1-8.
19.	Dominović-Kovačević A, Ilić T, Vukojević Z , Grgić S, Račić D, Ilić N. Myasthenia gravis and pregnancy - case report. Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discipl 2010;18 (4):40-43.
20.	Grgić S, Drulović J, Arbutina M, Pekmezović T, Dominović-Kovačević A, Vukojević Z , Račić D. Prevalencija depresije kod oboljelih od multiple skleroze. Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discipl 2009;17(3-4):20-24.
21.	Bureković A, Terzić M, Alajbegović S, Vukojević Z , Hadžić N. The role of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy treatment. Bosn J Basic Med Sci 2008;8(4):341-345.
22.	Dominović-Kovačević A, Grgić S, Vukojević Z , Lavrić D, Popović Lj, Arbutina M. Brown-Sequardov sindrom kao jedina manifestacija multiple skleroze. Scr Med 2005;36(2):103-105.
23.	Grgić S, Drulović J, Dominović-Kovačević A, Vukojević Z , Arbutina M. Epidemiološke karakteristike multiple skleroze u RS u periodu od 1995.-2004. god. Scr Med 2005;36(2):83-85.
24.	Grgić S, Dominović A, Vukojević Z , Đajić V, Arbutina M. Morbus Gaucher tip III-raritet u neurologiji. Scr Med 2004;35(1):51-53.

Da li komentator ispunjava uslove?

DA

NE

IV OCJENA PODOBNOSTI TEME

IV.1 Formulacija naziva teze (naslova)

Strukturalni i funkcionalni indikatori integriteta aferentnog vidnog puta kod pacijenata sa multiplom sklerozom

Naslov teze je podoban?	DA	NE
-------------------------	----	----

IV.2 Predmet istraživanja

Multipla skleroza je neurodegenerativno i autoimuno oboljenje koje zahvata bijelu masu centralnog nervnog sistema. Karakteriše se neuroaksonalnom inflamacijom i degeneracijom koja vodi ka irreverzibilnim oštećenjima. Bolest se uglavnom javlja u mlađoj životnoj dobi i ima višegodišnji, često progresivan tok koji vodi u trajnu invalidnost.

Najčešće oboljevaju osobe uzrasta od 15-50 godina života sa većom prevalencom kod žena u odnosu na muškarce. Procjenjuje se da u svijetu od multiple skleroze boluje oko 2,8 miliona ljudi, a prevalenca oboljevanja u Evropi iznosi oko 133/100000 stanovnika [1].

Klinički početak bolesti je obično subakutni, a simptomi i znaci bolesti zavise od lokalizacije promjena u bijeloj masi centralnog nervnog sistema. Multipla skleroza se javlja u tri kliničke forme: relapsno-remitentna, sekundarno progresivna i primarno progresivna forma [2]. Primarna manifestacija bolesti zavisi od kliničke forme bolesti. Kod relapsno-remitentne forme, početni simptomi su senzorni poremećaji praćeni pojavom optičkog neuritisa, dok je prva manifestacija primarno progresivne forme motorni poremećaji. Praćenje ranih kliničkih parametara multiple skleroze je značajno za predikciju konverzije relapsno-remitentne forme u sekundarno progresivnu formu bolesti kao i predikcije stope invalidnosti kod oboljelih od multiple skleroze [3]. Prema revidiranoj klasifikaciji, sve kliničke forme se prema aktivnosti dijele na relapsnu formu (aktivnu ili neaktivnu, sa ili bez pogoršanja) i progresivnu formu (aktivnu sa ili bez progresije) i neaktivnu sa ili bez progresije) [4].

Optički neuritis je jedna od najčešćih manifestacija bolesti i klinički je prisutna kod 30-70% oboljelih od multiple skleroze, ali autopsijske studije pokazuju da 94-99% oboljelih ima deminijalizirajuće lezije optičkog nerva [5]. Optička koherentna tomografija glave optičkog nerva, makule i ganglijskih ćelija, kao jedna od vodećih, senzitivnih, neinvazivnih i brzih metoda za izvođenje, do sada nije uvrštena u rutinske dijagnostičke procedure namijenjene pacijentima sa multiplom sklerozom. Optička koherentna tomografija je esencijalna dijagnostička procedura za evaluaciju neuroaksonalnog integriteta i za procjenu progresije bolesti koja zahvata aferentne vidne puteve [7]. Omogućava evaluaciju stepena oštećenja retinalnih slojeva uslijed optičkog neuritsa i dalji monitoring progresije optičkog neuritisa. Takođe, ova metoda kratko traje (svega nekoliko minuta) i lakše je dostupna za pacijente od magnetne rezonance mozga i kičmene moždine na koju se duže čeka i koja nerijetko zahtijeva pregled i evaluaciju u trajanju duže od 1 sata.

Rano prepoznavanje znakova multiple skleroze je ključno za pravovremeni tretman u cilju izbjegavanja teških i ozbiljnih irreverzibilnih oštećenja.

Predmet istraživanja je podoban?	DA	NE
----------------------------------	----	----

IV.3 Najnovija istraživanja poznavanja predmeta disertacije na osnovu izabrane literature sa spiskom literature

Pregled literature

Model aferentnog vidnog puta u neurooftalmologiji

Pad vidne oštine uz strukturalna oštećenja retine i aferentnih vidnih puteva se javljaju kod mnogih neurooftalmoloških oboljenja, uključujući i multiplu sklerozu.

Za funkcionalnu i strukturalnu procjenu integriteta aferentnog vidnog puta koriste se razne dijagnostičke metode. Za funkcionalnu dijagnostiku, koriste se test visoke i niske kontrastne senzitivnosti, binokularna sumacija vidne oštine, *Critical Flicker Fusion Frequency* test, ispitivanje kolornog vida, perimetrija, test percepcije pokreta, evocirani vidni potencijal (VEP), elektroretinografija (ERG), dok se za strukturalnu procjenu integriteta aferentnog vidnog

puta koristi optička koherentna tomografija [6]. Optička koherentna tomografija je esencijalna dijagnostička procedura za evaluaciju neuroaksonalnog integriteta i za procjenu progresije bolesti koja zahvata aferentne vidne puteve [7]. Riječ je o jednostavnoj, brzoj i neinvazivnoj tehnici koja omogućava *in vivo* kvalitativnu i kvantitativnu procjenu promjena ili lezija u slojevima retine, kao sastavnog dijela aferentnog vidnog puta kod neuroloških i neurooftalmoloških poremećaja.

Optička koherentna tomografija

Optička koherentna tomografija (engl. Optical Coherence Tomography, OCT) je neinvazivna imidžing metoda koja se zasniva na principu niskofrekventne interferometrije infracrvenog dijela spektra i omogućava *in vivo* prikaz biološkog tkiva dubine od oko 1-2 mm i sa rezolucijom od 1-10 µm. Zasnovana je na tkivno-zavisnom denzitetu refleksije infracrvenih zraka, što omogućava bolju anatomsku rezoluciju i diferencijaciju retinalnih slojeva [8]. Prvi OCT aparati su koristili *time domain* tehnologiju za mjerjenje debljine retinalnih nervnih vlakana (RNFL) koji je bio u fokusu prvih neurooftalmoloških istraživanja. Sa razvojem *spectral domain* tehnologije, i drugi slojevi retine poput sloja ganglijskih ćelija (GCL) su se počeli mjeriti. Najnoviji segmentacijski algoritmi imaju mogućnost preciznog mjerjenja sloja ganglijskih ćelija i unutrašnjeg pleskiformnog sloja, tzv. kompleksa GCL i IPL (GCIP). U fokus novijih istraživanja su i drugi slojevi retine, poput fotoreceptorskog sloja i spoljašnjeg nukleranog sloja. Huang i saradnici [9] prvi put spominju optičku koherentnu tomografiju 1991. godine, a prvo *in vivo* snimanje retine je izvedeno 1993. godine [10,11]. Parisi je prvi primijenio optičku koherentnu tomografiju za evaluaciju stanjenja retinalnih nervnih vlakana kod pacijenata sa optičkim neuritism udrženim sa multiplom sklerozom 1999. godine i pokazao redukciju debljine RNFL za 46% u očima sa prethodnim optičkim neuritism u odnosu na kontrolnu grupu ($p<0,01$), a za 28% u odnosu na nezahvaćeno oko istog pacijenta ($p<0,01$) [12].

Optička koherentna tomografija je doprinijela boljem uvidu u patofiziološki mehanizam multiple skleroze. Gubitak sloja retinalnih nervnih vlakana i ganglijskih ćelija korelira sa kliničkim i parakliničkim parametrima kao što je vidna funkcija, nesposobnost uzrokovana bolescu (engl. Expanded Disability Status Scale, EDSS) i magnetna rezonanca [13]. Postoji snažna korelacija debljine RNFL i GCIP sa vidnom funkcijom kod oboljelih od multiple skleroze, posebno sa vidnom oštrinom udrženom sa niskom kontrastnom senzitivnošću. Stanjenje RNFL i GCIP su udrženi sa moždanom atrofijom, posebno kod pacijenata bez prethodne epizode optičkog neuritisa [14]. Takode, istražena je korelacija između optičke koherentne tomografije i magnetne rezonance mozga i kičmene moždine kod pacijenata sa rano dijagnostikovanom multiplom sklerozom gdje je dokazana značajna veza između retinalnih promjena i kortikalnih regiona koji su neophodni za vizuelno-prostornu sposobnost [15,16].

OCT retinalna segmentacija kod multiple skleroze

Peripapilarni sloj retinalnih vlakana (pRNFL) je pouzdan biomarker neuroaksonalnog oštećenja ali i moguć prediktor neuroprotekcije, a izražava se kao srednja vrijednost debljine vlakana izražena u mikrometrima, koji obuhvataju prsten oko optičkog diska (PNO) prečnika oko 3,4 mm. Međutim, treba imati u vidu da prisustvo retinalnih krvnih sudova u parapapilarnoj zoni može uticati na debljinu pRNFL kod neurooftalmoloških pacijenata, kao što su pacijenti sa optičkim neuritism [17]. Tokom akutnog optičkog neuritisa udrženog sa multiplom sklerozom, dolazi do oticanja parapapilarnih nervnih vlakana, a kvantifikacija neurodegeneracije pRNFL je moguća tek 3 mjeseca nakon napada [18]. Šest mjeseci nakon napada, prisutno je stanjenje GCL i RNFL, posebno u temporalnom segmentu kao rezultat neurodegeneracije papilomakularne trake, a razlika u debljini RNFL između zahvaćenog i nezahvaćenog oka je veća od 5 mikrometara [19]. Brzi ili izraženiji gubitak debljine RNFL je prognostički marker toka i težine oboljenja i indikator izmjene postojeće terapije [20,21].

Takode, pored pRNFL, važan biomarker retinalne neurodegeneracije i neuroprotekcije je makularni kompleks ganglijskih ćelija (mGCL) koji u makuli čini oko 34% ukupnog makularnog volumena, a izražava se kao perifoveolarni volumen u mm^3 [22]. U okviru mjerjenja volumena makularnog kompleksa ganglijskih ćelija, većina OCT aparata mjeri volumen ganglijskih ćelija (GCL) i unutrašnjeg pleskiformnog sloja (IPL), te se može preciznije označiti kao GCIP, dok noviji OCT aparati pružaju mogućnost zasebnog mjerjenja volumena GCL i IPL.

Meta-analize su pokazale da je GCL potencijalni biomarker za ispitivanje *in vivo* neurodegeneracije kod optičkog neuritisa i multiple skleroze. Naime, debljina GCL značajno je smanjena kod pacijenata oboljelih od multiple skleroze sa ili bez prethodnog optičkog neuritisa u odnosu na zdrave kontrole i može biti udržena sa vidnom funkcijom i skorom EDSS. U akutnoj fazi optičkog neuritisa kod pacijenata sa relapsno-remitentnom formom multiple skleroze, može se izvršiti komparacija volumena makularnog kompleksa ganglijskih ćelija zahvaćenog i nezahvaćenog oka pomoću optičke koherentne tomografije, dok debljina GCL nakon 1-2 mjeseca može predviđjeti stanje vidne funkcije nakon 6 mjeseci [23]. GCL i ukupni makularni volumen (TMV) su takođe važni strukturalni indikatori terapijskih efekata i intervencija tokom akutne faze optičkog neuritisa udrženog sa multiplom sklerozom, sa ciljem očuvanja neuralnog integriteta [24]. Promjene debljine pRNFL ukazuju na aksonalno oštećenje, dok su smanjen makularni volumen i stanjenje GCL znaci neuralne patologije koja se može javiti kao primarni ili sekundarni fenomen u multiploj sklerozi [6].

U posljedne vrijeme, unutrašnji nuklearni sloj (INL) je u fokusu interesovanja neurooftalmoloških istraživanja. Oboljeli od multiple skleroze, pored navedenog retinalnog neuroaksonalnog oštećenja, imaju oštećenja i dubljih

slojeva kao što je INL, kao znak retrogradne aksonalne degeneracije nakon retrobulbarnog oštećenja optičkog nerva. Takođe, ovi pacijenti mogu imati i inflamatorne promjene u retini, uključujući perifelebitis i intermedijalni uveitis, u područjima aferentog vidnog puta koji ne sadrži mijelin, negirajući prethodno elaboriranu antigensku ulogu mijelinskog debrisa kao jedinog tragera u multiploj sklerozi [25]. Istraživanja o INL su pokazala prisutno foveolarno stanjanje kod pacijenata sa multiplom sklerozom kao mogući znak retinalne astrocitopatije [26,27], kao i strukturalnu i funkcionalnu disfunkciju Milerovih ćelija [28]. Praćenjem debljine INL-a na OCT-u može se procijeniti stepen inflamacije, te pratiti terapijski efekti kod oboljelih od multiple skleroze [29,30,25]. Stanjanje INL je takođe udruženo i sa stanjenjem RNFL kod pacijenata sa multiplom sklerozom, ukazujući na subkliničko panretinalno oštećenje [31]. Kod pacijenata sa optičkim neuritisom udruženim sa multiplom sklerozom, 5% pacijenata može imati i mikrocistene promjene u INL, čija pojava je znak ozbiljnog strukturalnog neuroaksonalnog oštećenja i loše funkcionalne prognoze [29,25].

U dvogodišnjoj longitudinalnoj studiji praćenja pacijenata sa multiplom sklerozom, evidentirano je značajno smanjenje pRNFL i mGCIPL, ali ne i mINL, s tim da je stanjanje najizraženije bilo u ranoj fazi bolesti, sugerijući značaj OCT-a u ranoj dijagnozi oboljenja u cilju prevencije ireverzibilnog neuroaksonalnog oštećenja [32].

OCT i optički neuritis udružen sa multiplom sklerozom

U modernoj oftalmološkoj imidžing eri, optička koherentna tomografija omogućava neinvazivni slikoviti prikaz retinalne arhitektonike.

Meta-analiza dosadašnjih istraživanja retinalnih slojeva pacijenata sa optičkim neuritisom udruženog sa multiplom sklerozom, upotrebom spektralne optičke koherentne tomografije (SD-OCT), pokazala su da su od 10 slojeva retine, kod ovih pacijenata zahvaćena 3 sloja i to: sloj nervnih vlakana, pleksiformni sloj i sloj ganglijskih ćelija, ujedno sugerujući da bi se inflamatorna aktivnost oboljenja mogla pratiti na osnovu promjena u unutrašnjem nuklearnom sloju retine [33]. Takođe, istraživanja su pokazala promjene u kompleksu ganglijskih ćelija kod rano dijagnostikovane multiple skleroze [34]. Ukupni volumen makule i debljina retinalnih nervnih vlakana kao neinvazivni parametri procjene neuroaksonalnog integriteta aferentnih vidnih puteva dobro koreliraju sa težinom i trajanjem multiple skleroze [35], dok multifokalni evocirani vidni potencijali i kontrastna senzitivnost dobro koreliraju sa debljinom sloja ganglijskih ćelija i pleksiformnog sloja, kao i sloja nervnih vlakana retine kod očiju sa i bez optičkog neuritisa kod oboljelih od remitentno-relapsne forme multiple skleroze [36].

Multicentrična istraživanja o optimalnim pragovnim vrijednostima debljine RNFL i GCIPL kod monokularnih lezija optičkog nerva u multiploj sklerozi su pokazala razliku između zahvaćenog i nezahvaćenog oka od 5 mikrometara debljine RNFL, odnosno 4 mikrometara debljine za GCIPL, što ukazuje na dijagnostički značaj OCT u asimptomatskim i simptomatskim lezijama optičkog nerva u multiploj sklerozi [37]. Međutim, kod pacijenta oboljelog od multiple skleroze bez prethodne epizode optičkog neuritisa, gubitak RNFL i GCIPL iznosi oko 6,73 mikrometara [23]. Predloženo je nekoliko patofizioloških mehanizama nastanka većeg gubitka u odnosu na pacijente sa optičkim neuritisom, kao što je retrogradna degeneracija kod subkliničkih formi optičkih neuritisa ili primarna degeneracija neurona GCIPL uslijed multiple skleroze ili trans-sinaptičke degeneracije optičke radijacije [38].

OCT kod multiple skleroze bez prethodnih neurooftalmoloških manifestacija

Progresivna retinalna neurodegeneracija prisutna je i kod oboljelih od multiple skleroze bez prethodnih neurooftalmoloških manifestacija bolesti. Stanjanje pRNFL i GCIPL korelira sa smanjenjem amplitude elektroretinograma. Parapapilarni RNFL je u prosjeku 7-10 μm tanji nego kod zdravih osoba, a to smanjenje je izraženije kod SPMS nego kod RRMS [33,31].

OCT se pokazao potencijalno pouzdanim dijagnostičkim instrumentom za dijagnozu različitih formi multiple skleroze. U multicentričnoj studiji je dokazano statistički značajno smanjenje debljine RNFL kod pacijenata bez prethodnih epizoda optičkog neuritisa sa sekundarnom progresivnom formom multiple skleroze u odnosu na relapsno-remitenti oblik, dok je ukupan volumen makule smanjen kod SPMS i PPMS u odnosu na RRMS. Nije uočena statistička razlika između debljine RNFL i TMV kod pacijenata sa SPMS i PPMS [39]. I druga studija je takođe potvrdila značajnije smanjenje debljine RNFL kod pacijenata sa SPMS i RRMS bez prethodnih epizoda optičkog neuritisa, kao i kod RRMS i CIS (engl. Clinical Isolated Syndromes) [40], dok su drugi autori pokazali statističku značajnost samo za GCIPL u komparaciji SPMS sa RRMS [41].

Uloga OCT-a u dijagnostici neurooftalmoloških entiteta

Dok je detekcija oligoklonalnih traka u cerebrospinalnoj tečnosti važan indikator imunološke reakcije centralnog nervnog sistema, magnetna rezonanca je značajna za detekciju karakterističnih inflamatornih lezija i atrofičnih promjena u CNS i kičmenoj moždini.

U posljednje vrijeme dijagnostika multiple skleroze je dopunjena slikovitim prikazom retine upotrebom optičke koherentne tomografije. Do sada, OCT dijagnostika nije sastavni dio revidiranih dijagnostički McDonald-ovih kriterija za multiplu sklerozu [42], ali je značajna sa aspekta diferencijalne dijagnoze neurooftalmoloških oboljenja posebno spektra poremećaja optičkog neuromijelitisa, *Susac*-ovog sindroma. U prvom slučaju, gubitak RNFL i

GCIP je izraženiji nego kod optičkog neuritisa udruženog sa multiplom sklerozom, a istanjenje RNFL je difuznog karaktera kod optičkog neuromijelitisa, dok je kod optičkog neuritisa udruženog sa multiplom sklerozom uglavnom zahvaćen temporalni segment RNFL [43,44,45].

OCT kao biomarker neuroprotekcije i neuroregeneracije

OCT parametri pRNFL i GCIP su indikatori neuroprotektivnog i neuroregenerativnog dejstva lijekova u kliničkim istraživanjima [46]. Terapije koje poboljšavaju remijelinizaciju i samim tim i aksonalni integriraju su ključne u tretmanu demijelinizirajućih oboljenja, uključujući i multiplu sklerozu. *Renew* studija, koja je ispitivala bezbjednost i efikasnost opicinumaba, humanog monoklonskog antitijela, u tretmanu akutnog unilateralnog optičkog neuritisa, nije pokazala značajnu remijelinizaciju na kraju 24. nedelje praćenja, a na osnovu mjerena latence kondukcije pomoću evociranih vidnih potencijala (FF-VEP) [47], dok su *post hoc* analize pokazale da je oporavak VEP latencije povezan sa manjim istanjenjem GCL/IPL ($p=0,0164$) koja se javlja u ranoj fazi [48]. *ReBUILD* studija sa klemastinom kod pacijenata sa RRMS i hroničnom demijalinizirajućom neurooptikopatijom je pokazala smanjenje P100 latence za 3,2ms, te značajno funkcionalno poboljšanje kontrastne senzitivnosti [49]. U toku je *ReCOVER* (NCT02521311) studija koja ispituje efikasnost i bezbjednost ovog lijeka kod pacijenata sa optičkim neuritisom. Upotreba eritropoetina kod pacijenata sa optičkim neuritism se pokazala efikasnom sa značajno manjim istanjenjem debljine RNFL i postizanjem bolje kontrastne senzitivnosti 6 mjeseci nakon epizode akutnog optičkog neuritisa [50,51]. Amilorid nije pokazao neuroprotektivni efekat u tretmanu optičkog neuritisa [52,53].

Preliminarni rezultati o neuroprotektivnom dejstvu fingolimoda u odnosu na IFN- β 1b u tretmanu optičkog neuritisa, pokazali su veliko smanjenje multifokalne VEP latencije (mfVEP) na kraju 6. mjeseca praćenja u grupi ispitanika na fingolimodu odnosu na ispitanike na IFN- β 1b, uz manje intraindividualne promjene vrijednosti RNFL, GCIP, TMV u odnosu na nezahvaćeno oko, sa sličnim srednjim gubitkom debljine RNFL i GCIP u obe grupe ispitanika, i manjim gubitkom TMV kod ispitanika koji su primali fingolimod [54]. Takođe, manje istanjenje RNFL je evidentirano kod pacijenata tretiranih ibudilastom tokom 96. nedelja praćenja ($0.0424 \mu\text{m}$ (-0.3091 to 0.3939)), u odnosu na placebo grupu ($0.263 \mu\text{m}$ (95% CI -0.5973 to 0.0714)) [55,56]. Vršena su istraživanja o neuroprotektivnom dejstvu fluoksetina koji nije pokazao razliku u debljini RNFL i volumenu makule kod ispitanika tretiranih fluoksetinom i placeboom [57,58]. Rezultati studije o protektivnoj ulozi okskarbamazepina, koja je završena u januaru 2018. godine i njegovom efektu na RNFL kao biomarkeru neurodegeneracije, još uvijek nisu publikovani [59].

Naučnici su istraživali i neuroregenerativni efekat terapije matičnim ćelijama autologe koštane srži u tretmanu primarne i sekundarne multiple skleroze uz praćenja efekata tretmana na debljinu RNFL i makularni volumen. Rezultati istraživanja još uvijek nisu publikovani [60]. I drugi lijekovi, poput fenitoina i memantina su pokazali pozitivan protektivni efekat u smislu smanjenja istanjenja pRNFL nakon ataka optičkog neuritsa ali bez funkcionalnog poboljšanja vidne oštchine [61,62].

Uloga OCT u monitoringu i prognozi multiple skleroze

Debljina parapapilarnog retinalnog sloja nervnih vlakana (pRNFL) je srednjoročni i dugoročni indikator pogoršanja nesposobnosti uzrokovane bolešću (EDSS) kod oboljelih od multiple skleroze sa prethodnom epizodom optičkog neuritsa (istanjenje RNFL za $1 \mu\text{m}$ je udružen sa povećanjem EDSS skora za $0,024$ ($p<0,001$), bez uticaja na makularni volumen) [63]. Takođe, velika multicentrična studija je pokazala da je pRNFL biomarker pogoršanja nesposobnosti uzrokovane bolešću i kod pacijenata oboljelih od multiple skleroze bez prethodnih oftalmoloških manifestacija bolesti. Veća debljina RNFL je povezana sa manjom vjerovatnoćom pogoršanja nesposobnosti. Ispitanici sa debljinom RNFL manjom ili jednakom od $87 \mu\text{m}$ (CirrusOCT) ili $88 \mu\text{m}$ (SpectralisOCT) imaju 2x veći rizik za pogoršanje nesposobnosti u periodu između 1. i 3. godine praćenja, a 4x veći u periodu između 3. i 5. godine praćenja [64]. Još jedna longitudinalna, prospективna kohortna studija koja je obuhvatila ispitanike sa izolovanim kliničkim sindromom (CIS) je pokazala da je debljina GCIP, a u manjoj mjeri i pRNFL, biomarker progresije bolesti [65]. Smanjenje debljine RNFL, a povećanje volumena INL i ONL kod pacijenata sa radiološkim i kliničkim izolovanim sindromom je povezano sa progresijom CIS-a u multiplu sklerozu, te mogu biti prediktori bolesti [66]. Saznanja navedenih istraživanja ukazuju da su pRNFL i GCIP važni biomarkeri neuroaksonalne degeneracije, ali i inflamatorne aktivnosti, te mogu pomoći u donošenju daljih terapijskih odluka i smjernica orijentisanih na pacijenta [67].

OCT angiografija i multipla sklerozna

OCT angiografija se u novije vrijeme koristi kao nova tehnika u istraživanjima multiple skleroze. Novije tehnologije, poput OCT angiografije, širokougaone OCT i adaptivne optičke OCT (AO-OCT) će u budućnosti omogućiti bolji uvid u patofiziologiju, dijagnozu, prognozu i tretman oboljelih od multiple skleroze [68].

OCT angiografija omogućava vizualizaciju retinalne vaskulature i protoka krvi na kapilarnom nivou površinskog i dubokog retinalnog spleta, a zasniva se na detekciji promjena u fazi i toku intenziteta OCT signala tokom kretanja eritrocita. Za razliku od konvencionalne angiografije, ova metoda je brza i neinvazivna. Dosadašnja istraživanja su pokazala parafoveolarnu redukciju površinske i duboke retinalne vaskulature kod oboljelih od multiple skleroze sa

ili bez prethodne epizode optičkog neuritisa, uz postojanje kliničke korelacije između gustine retinalnih krvnih sudova i pRNFL i GCIPL), ali i EDSS skorom, sugerujući na ulogu OCT angiograma kao biomarkera oboljenja i nesposobnosti u multiploj sklerozi [69,70].

Takođe, skorašnja istraživanja su pokazala sporiji protok krvi u parafoveolarnoj i parapapilarnoj regiji kod optičkog neuritisa udruženog sa multiplom sklerozom u odnosu na oboljele od multiple skleroze bez prethodne epizode optičkog neuritisa i zdravih kontrola [71], a koji korelira sa oštećenjem RNFL vlakana i sloja ganglijskih ćelija [72]. U budućnosti su potrebna dodatna istraživanja za razumjevanje retinalnih vaskularnih promjena u multiploj sklerozi.

OCT i lezije posteriornog vidnog puta

Ispitivanje lezija posteriornog vidnog puta, odnosno optičkog trakta i optičke radijacije novim MR tehnikama u neuroradiologiji, poput MR traktografije i difuzione traktografije, kao što je DTI sa MRI FLAIR sekvencom, omogućilo je precizniju lokalizaciju i vizualizaciju lezija posteriornog vidnog puta.

Istraživanja nisu evidentirala primarne lezije optičkog trakta kod pacijenata bez prethodnog ataka optičkog neuritisa, dok su sekundarne lezije opisane kod pacijenata sa optičkim neuritismom. Optička radijacija je česta lokalizacija lezija u sklopu multiple skleroze, a većina pacijenata sa RRMS upravo ima T1 i T2 lezije optičke radijacije, s tim da su veće lezije udružene sa vidnom disfunkcijom [73].

OCT tehnologija se koristi i za procjenu lezija posteriornog vidnog puta putem praćenja stepena istanjenja GCL. Istraživanja su potvrdila da je debljina GCL marker trans-sinaptičke degeneracije vidnog puta uslijed moždanih lezija koja retrogradnim putem oštećuje i GCL [74,75]. Postoji značajna korelacija između smanjenja debljine optičke radijacije i istanjenja RNFL, potvrđena magnetnom rezonantom (7 Tesla), kao rezultat mehanizma trans-sinaptičke degeneracije i posledičnog aksonalnog gubitka kod oboljelih od multiple skleroze [76].

Literatura

1. King R. Atlas of MS. 3rd edition. London: The Multiple Sclerosis International Federation; September 2020.
2. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. Ann Indian Acad Neurol. 2009;12(4):226–230.
3. Rzepiński Ł, Zawadka-Kunikowska M, Maciejek Z, Newton JL, Zalewski P. Early clinical features, time to secondary progression, and disability milestones in polish multiple sclerosis patients. Medicina. 2019;55(6):232–244.
4. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. Eur Neurol. 2014; 72(1): 1-5.
5. Sakai RE, Feller DJ, Galetta KM, Galetta SL, Balcer, LJ. Vision in Multiple Sclerosis. J Neuroophthalmol. 2011 Dec; 31(4): 362–373.
6. Costello, F. The Afferent Visual Pathway: Designing a Structural-Functional Paradigm of Multiple Sclerosis. ISRN Neurology, 2013, 1–17.
7. Rebollo G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. Saudi J Ophthalmol2015;29:9-25.
8. Mavija M, Milenković S, Jakšić V, Risimić D. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY - structural biomarker of neurodegenerative diseases. Macedonian Journal of Ophthalmology 2015;1(2):6-14.
9. Huang D, Swanson EZ, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. Science. 1991;254:1178-1181.
10. Fercher AF, Hitzenberger CK, Drexler W, et al. In vivo optical coherence tomography. Am J Ophthalmol. 1993;116:113-114.
11. Swanson EA, Izatt JA, Hee MR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. Opt Lett. 1993;18:1864-1866.
12. Parisi V, Manni G, Spadaro M, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:2520-2527.
13. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. Eye 2018;32(5):884–888.
14. Oertel FC, Zimmermann HG, Brandt AU, Paul F. Novel uses of retinal imaging with optical coherence tomography in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother2019;19:31–43.
15. Pietroboni AM, Dell'Arti L, Caprioli M, Scaroni M, Carandini T, Arighi A, Ghezzi L, Fumagalli GG, De Riz MA, Basilico P, Colombi A, Benatti E, Triulzi F, Scarpini E, Viola F, Galimberti D. The loss of macular ganglion cells begins from the early stages of disease and correlates with brain atrophy in multiple sclerosis patients. MultScler. 2019 Jan;25(1):31-38.
16. Oh J, Sotirchos ES, Saidha S, et al. Relationships between quantitative spinal cord MRI and retinal layers in multiple sclerosis. Neurology. 2015;84:720–728.
17. Oertel FC, Zimmermann H, Mikolajczak J, et al. Contribution of blood vessels to retinal nerve fiber layer thickness in NMOSD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. 2017;4:e338.

18. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:447–458.
19. Brandt AU, Specovius S, Oberwahrenbrock T, et al. Frequent retinal ganglion cell damage after acute optic neuritis. *MultSclerRelatDisord.* 2018;22:141–147.
20. Nolan RC, Galetta SL, Frohman TC, et al. Optimal intereye difference thresholds in retinal nerve fiber layer thickness for predicting a unilateral optic nerve lesion in multiple sclerosis. *J Neuroophthalmol.* 2018 Dec;38 (4):451-458.
21. Al-Louzi OA, Bhargava P, Newsome SD, et al. Outer retinal changes following acute optic neuritis. *MultScler J.* 2016;22:362–372. 53. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol.* 2015;77:517–528.
22. Burkholder BM, Osborne B, Loguidice MJ, et al. Macular volume determined by optical coherence tomography as a measure of neuronal loss in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2009;66:1366–1372.
23. Britze J, Pihl-Jensen G, Frederiksen JL. Retinal ganglion cell analysis in multiple sclerosis and optic neuritis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264:1837–1853.
24. Kardon RH. Role of the Macular Optical Coherence Tomography Scan in Neuro-Ophthalmology. *Journal of Neuro-Ophthalmology.* 2011;31(4):353–361.
25. Saidha S, Sotirchos ES, Ibrahim MA, Crainiceanu CM, Gelfand JM, Sepah YJ, et al. Microcystic macular oedema, thickness of the inner nuclear layer of the retina, and disease characteristics in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2012 Dec;11(12):1021.
26. Oertel FC, Kuchling J, Zimmermann H, et al. Microstructural visual system changes in AQP4-antibody-seropositive NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4:e334.
27. Jeong IH, Kim HJ, Kim NH, et al. Subclinical primary retinal pathology in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol.* 2016;263:1343-1348.
28. You et al. Evidence of Müller glial dysfunction in patients with aquaporin-4 immunoglobulin G-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ophthalmology.* 2019;126:801–810.
29. Gelfand JM, Nolan R, Schwartz DM, et al. Microcystic macular oedema in multiple sclerosis is associated with disease severity. *Brain J Neurol.* 2012;135:1786–1793.
30. Knier B, Schmidt P, Aly L, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. *Brain.* 2016;139(11):2855-2863.
31. You Y, Graham EC, Shen T, et al. Progressive inner nuclear layer dysfunction in non-optic neuritis eyes in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5:e427.
32. Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P, et al. Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study. *J Neurol.* 2016;263:1323–1331.
33. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, Martinez-Lapiscina EH, Green AJ, Kardon R, Outterryck O, Paul F, Schippling S, Vermersch P, Villoslada P, Balk LJ. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017 Oct;16(10):797-812.
34. Lotfy NM, Alasbali T, Khandekar R. Macular ganglion cell complex parameters by optical coherence tomography in cases of multiple sclerosis without optic neuritis compared to healthy eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(5): 648-653.
35. Eslami F, Ghiasian M, Khanlarzade E, Moradi E. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Total Macular Volume in Multiple Sclerosis Subtypes and Their Relationship with Severity of Disease, a Cross-Sectional Study. *Eye Brain.* 2020;12:15-23.
36. Narayanan D, Cheng H, Tang RA, Frishman LJ. Multifocal visual evoked potentials and contrast sensitivity correlate with ganglion cell-inner plexiform layer thickness in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 2019; 130 (1): 180-188.
37. Nolan-Kenney RC, Liu M, Akhand O, Calabresi PA, Friedemann P, Petzold A, et al. Optimal Intereye Difference Thresholds by Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis: An International Study. *Ann Neurol.* 2019 May;85(5):618-629.
38. Puthenparambil M, Federle L, Poggiali D, Miante S, Signori A, Pilotto E, et al. Trans-synaptic degeneration in the optic pathway. A study in clinically isolated syndrome and early relapsing-remitting multiple sclerosis with or without optic neuritis. Tzekov R, editor. *PLoS One.* 2017;12:e0183957.
39. Oberwahrenbrock T, Schippling S, Ringelstein M, Kaufhold F, Zimmermann H, Keser N, et al. Retinal damage in multiple sclerosis disease subtypes measured by high-resolution optical coherence tomography. *MultScler Int.* 2012;2012:1-10.
40. Costello F, Hodge W, Pan YI, Freedman M, DeMeulemeester C. Differences in retinal nerve fiber layer atrophy

- between multiple sclerosis subtypes. *J Neurol Sci.* 2009;281:74–9.
41. Saidha S, Syc SB, Durbin MK, Eckstein C, Oakley JD, Meyer SA, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *MultScler.* 2011;17:1449–63.
 42. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–173.
 43. Schneider E, Zimmermann H, Oberwahrenbrock T, Kaufhold F, Kadas EM, Petzold A, et al. Optical coherence tomography reveals distinct patterns of retinal damage in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013;8:e66151.
 44. Brandt AU, Zimmermann H, Kaufhold F, Promesberger J, Schippling S, Finis D, et al. Patterns of retinal damage facilitate differential diagnosis between Susac Syndrome and MS. *PLoS One.* 2012;7:e38741.
 45. Ringelstein M, Albrecht P, Kleffner I, Bühn B, Harmel J, Müller A-K, et al. Retinal pathology in Susac syndrome detected by spectral-domain optical coherence tomography. *Neurology.* 2015;85:610–8.
 46. Wicki CA, Hanson JVM, Schippling S. Optical coherence tomography as a means to characterize visual pathway involvement in multiple sclerosis. *CurrOpin Neurol.* 2018;31:662–668.
 47. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, et al. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:189–199.
 48. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch LJ. Predictors of response to opicinumab in acute optic neuritis. *Annals of Clinical and Translational Neurology. Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Oct; 5(10): 1154–1162.
 49. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;390:2481–2489.
 50. K-W Sühs, Hein K, Sättler MB, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2012;72:199–210.
 51. Diem R, Molnar F, Beisse F, et al. Treatment of optic neuritis with erythropoietin (TONE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial-study protocol. *BMJ Open.* 2016;6: e010956.
 52. McKee JB, Elston J, Evangelou N, et al. Amiloride clinical trial in optic neuritis (ACTION) protocol: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ Open.* 2015;5:e009200.
 53. McKee JB, Cottriall CL, Elston J, Epps S, Evangelou N, Gerry S, et al. Amiloride Does Not Protect Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Optic Neuritis in a Phase 2 Randomised Controlled Trial. *MultScler.* 2019 Feb;25(2):246–255.
 54. Albert C, Mikolajczak J, Liekfeld A, et al. Fingolimod after a first unilateral episode of acute optic neuritis (MOVING) - preliminary results from a randomized, rater-blind, active-controlled, phase 2 trial. *BMC Neurol.* 2020;20(1):75. Published 2020 Mar 3. doi:10.1186/s12883-020-01645-z
 55. Fox RJ, Coffey CS, Cudkowicz ME, et al. Design, rationale, and baseline characteristics of the randomized double-blind phase II clinical trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. *Contemp Clin Trials.* 2016;50:166–177.
 56. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, et al. Phase 2 trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018;379:846–855.
 57. Cambron M, Mostert J, Haentjens P, et al. Fluoxetine in progressive multiple sclerosis (FLUOX PMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:37.
 58. Cambron M, Mostert J, D'Hooghe M, et al. Fluoxetine in progressive multiple sclerosis: The FLUOX-PMS trial. *MultScler.* 2019;25(13):1728–1735.
 59. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104661>
 60. Rice CM, Marks DI, Ben-Shlomo Y, et al. Assessment of bone marrow-derived cellular therapy in progressive multiple sclerosis (ACTiMuS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2015;16:463.
 61. Raftopoulos R, Hickman SJ, Toosy A, et al. Phenytoin for neuroprotection in patients with acute optic neuritis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15:259–269.
 62. Esfahani MR, Harandi ZA, Movasat M, et al. Memantine for axonal loss of optic neuritis. *Graefes ArchClinExpOphthalmol Albrecht Von Graefes ArchKlinExpOphthalmol.* 2012;250:863–869.
 63. Cordano C, Nourbakhsh B, Devereux M, Damotte V, Bennett D, Hauser SL, et Al. pRNFL as a marker of disability worsening in the medium/long term in patients with MS. *Neurol NeuroimmunolNeuroinflamm.* 2019 Mar; 6(2): e533.
 64. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15:574–

- 584.
65. Zimmermann HG, Knier B, Oberwahrenbrock T, et al. Association of Retinal Ganglion Cell Layer Thickness With Future Disease Activity in Patients With Clinically Isolated Syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1071–1079.
 66. Knier B, Berthele A, Buck D, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *MultScler*. 2016;22(7):893–900.
 67. Mehmood A, Ali W, Song S, Din ZU, Guo RY, et al. Optical coherence tomography monitoring and diagnosing retinal changes in multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2021 Oct;11(10):e2302. doi: 10.1002/brb3.2302.
 68. Pircher M, Zawadzki RJ. Review of adaptive optics OCT (AO-OCT): principles and applications for retinal imaging [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017;8:2536–2562.
 69. Lanzillo R, Cennamo G, Criscuolo C, Carotenuto A, Vellotti N, Sparnelli F, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Retinal Vascular Network Assessment in Multiple Sclerosis. *MultScler*. 2018 Nov;24(13):1706–1714.
 70. Feucht N, Maier M, Lepennetier G, et al. Optical coherence tomography angiography indicates associations of the retinal vascular network and disease activity in multiple sclerosis. *MultScler*. Hounds Mills Basingstoke Engl. 2018 Jan 1:1352458517750009. doi: 10.1177/1352458517750009.
 71. Spain RI, Liu L, Zhang X, et al. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:520–524.
 72. Khader SA, Nawar AE, Ghali AA, Ghoneim AM. Evaluation of optical coherence tomography angiography findings in patients with multiple sclerosis. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Jun;69(6):1457–1463. doi: 10.4103/ijo.IJO_2964_20.
 73. Graham SL, Klistorner A. Afferent visual pathways in multiple sclerosis: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017;45(1):62–72.
 74. Keller J, Sánchez-Dalmau BF, Villoslada P. Lesions in the posterior visual pathway promote trans-synaptic degeneration of retinal ganglion cells. *PLoS One* 2014; 9: e97444.
 75. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde transsynaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain* 2009; 132: 628–34.
 76. Sinnecker T, Oberwahrenbrock T, Metz I, et al. Optic radiation damage in multiple sclerosis is associated with visual dysfunction and retinal thinning—an ultrahighfield MR pilot study. *Eur Radiol* 2015; 25: 122–31.
 77. Schmidt-Erfurth U, Sadeghipour A, Gerendas BS, Waldstein SM, Bogunović H. Artificial intelligence in retina. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018;67:1–29.

Izbor literature je odgovarajući?

DA

NE

IV.4 Ciljevi istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja je da se utvrdi strukturalno i funkcionalno oštećenje aferentnih vidnih puteva kod pacijenata sa multiplom sklerozom bez prethodnih oftalmoloških manifestacija bolesti pomoću optičke koherentne tomografije i nekoliko funkcionalnih testova vidne funkcije, te da se dokaže značaj optičke koherentne tomografije u dijagnozi, tretmanu, prognozi i praćenju pacijenata sa multiplom sklerozom u odnosu na dužinu trajanja oboljenja, kliničku formu i težinu oboljenja i tretman. Isto tako, cilj istraživanja je utvrditi oblik i stepen oštećenja aferentnih vidnih puteva i vidne funkcije kod oboljelih od multiple skleroze bez prethodnih oftalmoloških manifestacija bolesti u odnosu na kvalitativne i kvantitativne parametre.

Specifični ciljevi:

- dokazati strukturalna retinalna oštećenja aferentnih vidnih puteva kod pacijenata sa multiplom sklerozom bez prethodnih oftalmoloških manifestacija bolesti upotrebom optičke koherentne tomografije, te utvrditi lokalizaciju i kvantifikaciju oštećenja retinalnih struktura mjeranjem parametara optičke koherentne tomografije od značaja (detaljno opisano u protokolu studije),
- dokazati funkcionalna oštećenja aferentnih vidnih puteva kod pacijenata sa multiplom sklerozom bez prethodnih oftalmoloških manifestacija bolesti upotrebom funkcionalnih testova vidne funkcije, te utvrditi vrstu, oblik i stepen oštećenja,
- uporediti strukturalna i funkcionalna oštećenja vidnih puteva kod pacijenata sa multiplom sklerozom u odnosu na kliničku formu multiple skleroze i kontrolne grupe
- evaluirati upotrebu optičke koherentne tomografije i funkcionalnih testova u dijagnozi, tretmanu, prognozi i praćenju pacijenata sa multiplom sklerozom.

Ciljevi istraživanja su odgovarajući? DA NE

IV.5 Hipoteze istraživanja: glavna i pomoćne hipoteze

Hipoteza ovog istraživanja je da kod svakog pacijenta sa multiplom sklerozom bez prethodnih oftalmoloških manifestacija bolesti postoji manifestni ili asimptomatski oblik funkcionalnog i strukturalnog oštećenja integriteta aferentnih vidnih puteva. Takođe, pretpostavka je da je optička koherentna tomografija senzitivan i specifičan biomarker funkcionalnih i strukturalnih oštećenja neurona I, II i III vidnog puta u retini, te biomarker neuroprotekcije kao uspješnost terapije oboljelih od multiple skleroze.

Hipoteze istraživanja su jasno definisane? DA NE

IV.6 Očekivani rezultati hipoteze

Obzirom da se u Republici Srbiji i regionu po prvi put sprovodi ovakva vrsta neurooftalmološkog istraživanja na uzorku oboljelih od multiple skleroze, ista će pružiti realan prikaz strukturalnih i funkcionalnih oštećenja integriteta aferentnih vidnih puteva i vidne funkcije u ovoj populaciji. Mjerjenjem definisanih OCT parametara tokom perioda praćenja kod pacijenata sa različitim formama multiple skleroze bez prethodnih oftalmoloških manifestacija bolesti, mogla bi se utvrditi progresija oštećenja te definisati prognostički retinalni indikatori bolesti, te obezbijediti pravovremeni tretman u cilju izbjegavanja teških i ozbiljnih irreverzibilnih oštećenja. Ovo istraživanje je moguće ponavljati u određenim vremenskim intervalima u sklopu monitoringa terapijskog efekta i njihovog neuroprotektivnog / neuroregenerativnog dejstva, a može se primijeniti i za druga neurooftalmološka oboljenja. Praktični doprinos rezultata istraživanja ogleda se u uvodenju optičke koherentne tomografije u rutinske dijagnostičke kriterijume i terapijske evaluacione parametre za multiplu sklerozu u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srbije kao nove, brze i sigurne dijagnostičke metode.

Očekivani rezultati predstavljaju značajan naučni doprinos? DA NE

IV.7 Plan rada i vremenska dinamika

Dizajn studije: prospektivna i komparativna

Mjesto i vrijeme sprovоđenja istraživanja

Studija će se sprovesti u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srbije na Klinici za očne bolesti UKC RS u periodu od novembra 2022. godine do novembra 2023. godine. Navedeno istraživanje se do sada nije sprovodilo u Univerzitetском kliničkom centru Republike Srbije, a oftalmološki pregled i neinvazivne oftalmološke funkcionalne dijagnostičke procedure se rutinski koriste u svakodnevnom radu na Klinici za očne bolesti UKC RS. Lični podaci pacijenata obuhvaćenih istraživanjem će biti zaštićeni i neće se koristiti u objavljuvanju rezultata istraživanja. Prilikom istraživanja i postupanja sa ispitanicima uključenim u studiju, poštovaće se svi principi i načela Dobre kliničke prakse, Helsinške deklaracije i Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Srbije i Zakona o zaštiti ličnih podataka Bosne i Hercegovine. Za potrebe istraživanja zatražena je saglasnost Etičkog odbora UKC RS i saglasnost Etičkog odbora za istraživanja na ljudima i biološkom materijalu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Banjoj Luci. Pacijentima će se pojasniti svrha istraživanja, a nakon toga će im se dati da pročitaju pisano informaciju o istraživanju i da potpišu informisani pristanak za učešće u studiji, u skladu sa normativima Helsinške deklaracije.

Protokol studije

U saradnji sa kolegama sa Klinike za neurologiju, pacijenti oboljeli od multiple skleroze koji (su) se ambulantno ili hospitalno liječe(lj) na Klinici za neurologiju, nasumičnim odabirom ispitanika od strane neurologa, šalju se glavnom istraživaču na pregled u Klinici za očne bolesti. Standardne dijagnostičke procedure koje se izvode u Klinici za neurologiju u cilju dijagnostikovanja multiple skleroze obuhvataju kompletan neurološki pregled, lumbalnu punkciju i analizu likvora, evocirane potencijale i magnetnu rezonancu mozga i kičmene moždine. Osim što su se vidni evocirani potencijali radili u sklopu postavljanja dijagnoze multiple skleroze, isti će se uraditi svim pacijentima i ovom istraživanju, neposredno prije upućivanja oftalmologu. U toku prijema na bolničko liječenje u UKC RS, pacijent potpisuje formulар pristanka na hospitalizaciju i na sve gore navedene dijagnostičke procedure. Neurološki pregled, neurološke dijagnostičke procedure (funkcionalne, elektrofiziološke i laboratorijske pretrage), forma i stadij oboljenja multiple skleroze, kao i EDSS skor (stepen funkcionalne onesposobljenosti), te indeks progresije bolesti (odnos EDSS skora i dužine trajanja bolesti), prethodno je određen od strane neurologa uključenih u studiju, a prije upućivanja pacijenata oftalmologu.

Nakon usmenog i pismenog informisanja pacijenata od strane glavnog istraživača, te potpisivanja informisanog

pristanka za učešće u istraživanju od strane pacijenta, svaki pacijent se procjenjuje za kriterijume uključivanja i neuključivanja u studiju. Pacijentima koji zadovoljavaju kriterijume uključivanja u studiju se uzimaju demografski i klinički podaci, te vrši kompletan oftalmološki pregled prednjeg i zadnjeg segmenta oka, kao i dijagnostičke procedure fundus fotografije, autofluorescencije i optičke koherente tomografije.

Svi ispitanici u istraživanju su obuhvaćeni kompletnim oftalmološkim pregledom koji uključuje sledeće:

- Kvantitativno i kvalitativno određivanje vidne oštine upotrebom *Snellen* optotipa na udaljenosti od 6 metara i tablica kontrasne senzitivnosti sa šest linija različitog stepena kontrasta koje će se evidentirati vidu decimalnog zapisa za kvantitativno, odnosno procentualno i brojčano za kvalitativno mjerjenje vidne oštine.
- Test reakcije zjenica na svejtlost upotrebom *swinging flash light* testa će se koristiti za procjenu prisustva ili odsustva relativnog aferentnog pupilarnog defekta, kao znaka oštećenja aferentnog dijela optičkog nerva. Klinički se gradira u 5 stepeni.
- Određivanje kolornog vida pomoću *Ishihara* testa koji sadrži 24 tablice na udaljenosti od 75 cm od ispitanika za svako oko pojedinačno. Ovim testom se otkriva prisustvo ispada u crveno-zelenoj osovini, koji je prisutan kod pacijenata oboljelih od multiple skleroze kod kojih su zahvaćeni aferentni vidni putevi. Skor od 13 ili više tačno pročitanih tablica, ukazuje na očuvan kolorni vid, dok 9 ili manje tačno pročitanih tablica ukazuje na deficit kolornog vida u crveno-zelenoj osovini. Ukoliko je samo prva tablica tačno pročitana (koju normalno vide i zdrave osobe i osobe sa poremećajem kolornog vida), riječ je o potpunoj slepoći za boje.
- Mjerjenje intraokularnog pritiska će se vršiti pomoću *Goldmann* aplanacione tonometrije, a biomikroskopski pregled prednjeg segmenta pomoću biomikroskopa (Haag-Streit AG, Switzerland).
- Nakon aplikacije kapi za dijagnostičku midrijazu (2,5% rastvor neosinefrina za okularnu upotrebu), vršiće se pregled zadnjeg segmenta oka metodom indirektne beskontaktnе oftalmoskopije pomoću gore navednog biomikroskopa i 90+ Wolk lupe (Wolk Superfield NC, USA), a potom će se mjeriti debljine nervnih vlakana, pleksiformnog sloja, ganglijskog sloja, centralne makulaрne debljine pomoću metode optičke koherentrene tomografije (OCT glave vidnog živca (OCT PNO), OCT makule i OCT GCL)- Zeiss Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec AG, Germany).

Mjeriće se sledeći OCT parametri:

- 1) OCT parametri glave optičkog nerva (OCT PNO):
 - prosječna debljina retinalnih nervnih vlakana izražena u mikrometrima
 - debljina retinalnih nervnih vlakana u gornjem sektoru izražena u mikrometrima
 - debljina retinalnih nervnih vlakana u temporalnom sektoru izražena u mikrometrima
 - debljina retinalnih nervnih vlakana u donjem sektoru izražena u mikrometrima
 - debljina retinalnih nervnih vlakana u nazalnom sektoru izražena u mikrometrima
 - prosječna ekskavacija glave optičkog nerva izražena kao odnos udubljenja i oboda glave optičkog nerva
- 2) OCT parametri makule:
 - centralna debljina makule izražena u mikrometrima
 - zapremina makule izražena u kubnim milimetrima
 - prosječna debljina makule izražena u mikrometrima
 - debljina makule u gornjem segmentu parafoveolarno izražena u mikrometrima
 - debljina makule u temporalnom segmentu parafoveolarno izražena u mikrometrima
 - debljina makule u donjem segmentu parafoveolarno izražena u mikrometrima
 - debljina makule u nazalnom segmentu parafoveolarno izražena u mikrometrima
 - debljina makule u gornjem segmentu perifoveolarno izražena u mikrometrima
 - debljina makule u temporalnom segmentu perifoveolarno izražena u mikrometrima
 - debljina makule u donjem segmentu perifoveolarno izražena u mikrometrima
 - debljina makule u nazalnom segmentu perifoveolarno izražena u mikrometrima
- 3) OCT parametri kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja retine (OCT GCPL):
 - debljina kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja u gornjem sektoru izražena u mikrometrima
 - debljina kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja u gornjem temporalnom sektoru izražena u mikrometrima
 - debljina kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja u donjem temporalnom sektoru izražena u mikrometrima
 - debljina kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja u donjem sektoru izražena u mikrometrima
 - debljina kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja u donjem nazalnom sektoru izražena u mikrometrima

mikrometrima

- debljina kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja u gornjem nazalnom sektoru izražena u mikrometrima
- prosječna kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja izražena u mikrometrima
- minimalna debljina kompleksa ganglijskog sloja i unutrašnjeg pleksiformnog sloja izražena u mikrometrima

Za mjerjenje OCT parametara glave optičkog nerva će se koristiti *Optic Disc Cube 200x200 protocol* koji snima peripapilarno područje glave optičkog nerva dijametra od 2,4 mm, a u obzir će se uzeti debljina vlakana po kvadrantima. OCT parametri makule će se snimati upotrebom *Macular Cube 512x128 A-scan* protokola koji snima centralno područje makule u zoni od 6x6 mm, kreirajući 3 prstena, koji se dalje dijele u 9 zona: centralna cirkularna zona fovee dijametra od 1 mm, 4 parafoveolarne zone unutar dijametra od 3 mm i 4 perifoveolarne zone unutar dijametra od 6 mm. Analiziranje kompleksa sloja ganglijskih ćelija i unutrašnjeg pleksiformnog sloja retine se zasniva na *Macular Cube 512x128 A-scan* protokolu sa automatskim mjeranjem navedenog kompleksa, koji se dalje dijeli u 6 sektora: gornji, gornji temporalni, donji temporalni, donji, donji nazalni i gornji nazalni.

Kolor fundus fotografija i autofluorescencija podrazumjeva upotrebu širokogaone retinale kamere (Zeiss Clarius 700) na osnovu kojih će se dodatno pratiti da li je došlo do progresije bolesti tokom jednogodišnjeg perioda praćenja. Ove fotografije će najveću svrhu imati u vizuelnom prikazu rezultata istraživanja u smislu detekcije progresije bolesti i evidentnih promjena na očnim dnu oboljelih od multiple skleroze.

Sve procedure će se raditi na 0. dan, 1. mjesec, 3., 6., 9. i 12. mjesec po uključivanju pacijenta u istraživanje.

Navedeni OCT parametri će se mjeriti u 6 vremenskih tačaka: 0.dana, 1. mjeseca, 3. mjeseca, 6 mjeseca, 9.mjeseca i 12. mjeseca, i biće poređeni u odnosu na dob, pol, dužinu trajanja oboljenja, formu i težinu oboljenja i tretman.

Plan rada i vremenska dinamika su odgovarajući?

DA

NE

IV.8 Metod i uzorak istraživanja

Ovo kliničko istraživanje će biti prospektivna i komparativna studija, koja će obuhvatiti 104 pacijenata podijeljenih u dvije grupe:

I grupa (MS grupa) - pacijenti sa prethodno dijagnostikovanom multiplom sklerozom u fazi remisije i fazi progresije - 52 ispitanika, dalje podijeljenih u dvije podgrupe:

- a) pacijenti sa relapsno-remitentnim oblikom multiple skleroze (RRMS) – 26 ispitanika
- b) pacijenti sa progresivnim oblikom multiple skleroze (PMS) – 26 ispitanika

II grupa (kontrolna grupa) - kontrolna grupa zdravih ispitanika podijeljenih na oba pola i približno iste starsone dobi - 52 ispitanika

Uključujući kriterijumi za grupu I (MS grupa):

- pacijenti sa multiplom sklerozom starosne dobi od 18-50 godina, sa relapsno-remitentnim i progresivnom formom multiple skleroze
- pacijenti sa multiplom sklerozom (relapsno-remitentna i progresivna forma) bez prisutnih oftalmoloških bolesti i neurooftalmoloških ispada na terenu multple skleroze

Uključujući kriterijumi za grupu II (kontrolna grupa):

- zdravi dobrovoljci sa najboljom korigovanom vidnom oštrinom 1,0 i bez oftalmoloških oboljenja uzrasta od 18-50 godina

Neuključujući kriterijumi:

- pacijenti oboljeli od multiple skleroze koji su u relapsu
- pacijenti sa bolestima retine
- pacijenti sa optičkim neuritisom
- pacijenti sa uveitisom
- pacijenti sa glaukom
- pacijenti sa diplopijama i nistagmusom
- refrakciona anomalija veća od +/- 4 dioptrije sfere
- ranije operacija oka
- slab signal na OCT-u (<7)

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- pacijenti kod kojih dođe do pojave oftalmoloških ili neurooftalmoloških manifestacija bolesti
- pacijenti kojima se tokom trajanja studije dijagnostikuje teško oftalmološko oboljenje vaskularne, traumatske ili infektivne etiologije
- pacijenti kojima se u periodu trajanja studije dijagnostikuje ozbiljno sistemsko oboljenje ili kod kojih je došlo do pogoršanja opšteg zdravstvenog stanja tokom trajanja studije

Zdravi dobrovoljci će se regrutovati među zaposlenima sa Klinike za očne bolesti, iz porodica i prijatelja istraživača. Dva oftalmologa i dva neurologa su uključena u istraživanje. Kliničke karakteristike i demografski podaci prikupiće se iz kliničkog informacionog sistema (KIS) za koje je zatražena dozvola od strane menadžmenta UKC RS.

Instrumenti mjerena

Ispitanici će proći detaljan oftalmološki pregled i dijagnostičke procedure oboljenja zadnjeg segmenta oka:

- određivanje najbolje korigovane vidne oštchine po *Snellen-u*
- određivanje kontrastne senzitivnosti po CSC tabeli
- test reakcije zjenica na svejtlost upotrebom *swinging flash light* testa
- ispitivanje kolornog vida korištenjem *Ishihara* tablica
- mjerjenje očnog pritiska aplanacionom metodom
- biomikroskopski pregled prednjeg segmenta oka
- Stereobiomikroskopija fundusa – pregled zadnjeg segmenta oka
- upotreba savremenih dijagnostičkih metoda u otkrivanju oboljenja zadnjeg segmenta koje se kao standardne procedure rade na Klinici za očne bolesti UKC RS:
- kolor fundus fotografija, autofluorescencija – Zeiss Clarus 700 optička koherentna tomografija (OCT glave vidnog živeca (OCT PNO), OCT makule i OCT GCL)- Zeiss Cirrus HD-OCT

Metod i uzorak su odgovarajući?

DA

NE

IV.9 Mjesto, laboratorija i oprema za eksperimentalni rad

Nije primjenjivo.

Uslovi za eksperimentalni rad su odgovarajući?

DA

IV.10 Metode obrade podataka

Dobijeni rezultati istraživanja će biti obrađeni odgovarajućim statističkim metodama u okviru SPSS statističkog programa. Koristiće se deskriptivna statistika, parametarski i neparametarski testovi, kao i testovi korelacije, uz nivo statističke značajnosti $p < 0,05$ i interval povjерljivosti 95%. Rezultati istraživanja će biti izraženi kao srednja vrijednost i standardna devijacija (za varijable sa normalnom distribucijom) i kao medijana sa interkvartilnim rasponom (za varijable koje nemaju normalnu distribuciju).

Predložene metode su odgovarajući?

DA

NE

V ZAKLJUČAK

Kandidat je podoban	DA	NE
Tema je podobna	DA	NE

Obrazloženje (do 500 karaktera):

Na osnovu detaljne analize prijave teme doktorske distertacije, biografije i bibliografije kandidata Saneli-Sanje Burgić, doktora medicine, komisija zaključuje da kandidat ispunjava sve propisane uslove neophodne za odobrenje i izradu teme doktorske disertacije, u skladu sa Zakonom o visokom obrazovanju i Statutom Univerziteta u Banjoj Luci.

Predložena tema "Strukturalni i funkcionalni indikatori integriteta aferentnog vidnog puta kod pacijenata sa multiplom sklerozom" je aktuelna i značajna, kako sa naučnog, tako i sa stručnog aspekta. Hipoteze su zasnovane na naučnom dokazima, jasno definisane. Predmet i ciljevi istraživanja su dobro strukturisani i usaglašeni sa predloženim naslovom. Izbor metoda i literature je dobar. Rezultati istraživanja daće konkretan naučni i praktični doprinos.

Komisija je utvrdila da predloženi mentor prof. dr Mirko Resan, specijalista oftalmologije, vanredni profesor Medicinskog fakulteta VMA Univerziteta odbrane u Beogradu i komentor doc.dr Zoran Vukojević, specijalista neurologije, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci ispunjavaju uslove za mentorstvo i komentorstvo.

Shodno navedenom, Komisija upućuje pozitivnu ocjenu Naučno-nastavnom vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta u Banjoj Luci uz prijedlog da se tema prihvati, te kandidatu Saneli-Sanji Burgić odobri dalja izrada doktorske disertacije.

Datum: 24.01.2022. godine

Проф. др сц. мед.
МИЛКА МАВИЈА
Пријатељ офтальмологије

Prof.dr Milka Mavija
Predsjednik komisije

Д.р. др. Драгана Ристић
Професор, м.д.
Офтальмолог
3511743

Doc. dr Dragana Ristić
Član komisije

Проф. др сц. мед.
Далиборка Тадић
Пријатељка нервологије

Prof.dr Daliborka Tadić
Član komisije