

ПРИМЉЕНО:		22.12.2017	
Орг. јед.	Број	Видлог	Вредност
05	15625/1-1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО- НАУЧНОМ ВЕЋУ

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 08.11.2017. године, одлуком бр. IV-03-1032/14 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном епилепсијом“ кандидата мр Горице Ђокић, у следећем саставу:

1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, председник
2. Проф. др Зорица Јовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан
3. Доц. др Милан Латас, доцент Медицинског Факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област *Психијатрија*, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата мр Горице Ђокић и подноси Наставно-научном већу следећи

## ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Горице Ђокић под називом „Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном епилепсијом“ представља оригиналну студију која се бавила снижењем нивоа јонског магнезијума код пацијената са рефракторном епилепсијом као индикатора епилепсијом изазваног протрахованог оштећења мозга, и могућношћу да је појава перзистирајућих психијатријских поремећаја повезана са тежином епилепсије, односно да снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока.

Учесталост рефракторних епилепсија варира у различитим истраживањима и просечно износи од 20 до 40%, док код 52% пацијената са рефракторним епилепсијама постоји когнитивно-бихејвиорално-психијатријски коморбидитет. У досадашњим истраживањима је закључено да постоји неопходност методолошки иновативних дуготрајних студије које ће пратити особе са рефракторном епилепсијом од почетних фаза болести у сврху пружања доказа о оштећењу мозга узрокованом учесталим нападима. Код рефракторних епилепсија непознатог узрока дуготрајна ексцесивна ексцитаторна неуротрансмисија доводи до искључивања читавих неурона и њихових синапси из процеса неуротрансмисије представљају ендогени модел преексцитираности тј. „ексцитације до смрти“, а праћење серумске концентрације јонског магнезијума представља прецизан клинички маркер оштећења мозга. Из резултата досадашњих истраживања о психијатријским поремећајима у рефракторној епилепсији произилази да: рефракторне епилепсије могу проузроковати психијатријске поремећаје, да старије генерације антиепилептика могу потенцирати настанак психијатријских поремећаја, и да постоје заједнички електрохемијски механизми настанка рефракторних епилепсија непознатог узрока и психијатријских поремећаја.

Значај овог истраживања је у иновативној примени клиничког експеримента који је до сада коришћен у испитивању трауматских повреда мозга, на ендогени модел ексцитотоксичности (модел рефракторне епилепсије непознатог узрока), у циљу

утврђивања повезаности између рефракторне епилепсије и оштећења мозга тј. оштећења мозга и појаве перзистирајућих психијатријских поремећаја.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: „drug resistant epilepsy“, „ionized magnesium“, „brain injury“, „psychiatric disorders in epilepsy“, утврђено је да је ово прва студија ове врсте, у којој се испитује снижење нивоа јонског магнезијума код пацијената са рефракторном епилепсијом, као индикатора епилепсијом изазваног протрахованог оштећења мозга.

На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Горице Ђокић под називом “Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном епилепсијом“, представља резултат оригиналног научног рада који указује на могуће заједничке патофизиолошке механизме ексцитотоксичности у настанку *de novo* перзистирајућих психијатријских поремећаја, код особа које болују од рефракторне епилепсије непознатог узрока.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Горица Ђокић, рођена је 27. 04. 1967. године у Пожеги. Основну и средњу школу (Трећа београдска гимназија) завршила у Београду са одличним успехом (Вукова диплома). Дипломирала на Медицинском факултету у Београду 1992. године са просечном оценом 8,50. Специјализацију неурологије започела је 1994. године, а специјалистички испит положила 1998. године у Клиници за неурологију и Клиници за психијатрију Војномедицинске академије (са највишом оценом). Постдипломске студије започела је 1998. на Универзитету у Београду, смер неуронауке, а магистарску тезу “Утицај стања крвно-мождане баријере на индекс концентрације карбамазепина и фенобарбитона код пацијената са хроничном активном епилепсијом“, одбранила је 2001. Докторску тезу „Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном

эпилепсијом“ пријавила је 2015. године на Факултету медицинских наука Универзиета у Крагујевцу под менторством проф. др Владимира Јањића.

Током стручног рада била је запослена у Клиници за неурологију ВМА, Специјалној болници за превенцију и лечење цереброваскуларних обољења “ Свети Сава “ у Београду, а од 1999. у Институту за неуропсихијатријске болести “Др Лаза Лазаревић“ у Београду на месту лекара специјалисте неурологије и Координатора Центра за Научно-истраживачку делатност. Од 2010. до 2014. била је Помоћник директора за науку, научно-истраживачку и образовну делатност, а од 2014. до 2017. године Помоћник Директора за развојне програме у заједници. Сада се налази на радном месту Шефа Кабинета за научно-истраживачку делатност. Члан је Српског лекарског друштва од 1994. године, а Европског колеца за неуропсихофармакологију и Европског савета за мозак, од 2001. У више наврата је добијала међународне награде за истраживања из области неуропсихофармакологије, а две студије њеног тима су уврштене у међународне водиче и мета-аналитичке студије за одређене клиничке ентитете. Од 2012. до 2017. је била Амбасадор за Србију Европског колеца за неуропсихофармакологију. Позивни је предавач из области неуропсихофармакологије и неурологије. Од 1995. се бави научно-истраживачким радом на клиничким студијама из области епилепсије, деменције, депресије, биполарног поремећаја и шизофреније. Објавила је више од 80 научних радова и коаутор је три књиге из области психијатрије.

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

1. **Djokic G, Djukic Dejanovic S, Djordjevic V, Zivkovic N, Curcic D, Rankovic A, Radmanovic B, Janjic V.** Interictal Ionized Magnesium/ Total Serum Magnesium Ratio in Serbian Population with Drug Resistant Epilepsy Whether is Severe Epilepsy in Fact Brain Injury? *Neuropsychiatry (London)* 2017; 7(5): 629-636. **M21**
2. **Djokic G, Lazic D, Nenadovic M, Zivkovic N, Pavicevic D, Zoric K, Klindonas N.** Lamotrigine Augmentation in Delirium Tremens. *Srp Arh Celok Lek.* 2011; 139(1): 41-45. **M23**

3. Đorđević V, Glavonjić M, Milosavljević-Paunović G, Đokić G, Ćurčić Đ, Stefanović V, Đukić-Dejanović S. Analiza structure hospitalizovanih psihijatrijskih pacijenata uključenih u program tercijarne prevencije. Engrami 2016; 38(1): 39-48. **M52**
4. Živković N, Pavićević D, Đokić G, Bajović B, Zorić K, Nenadović M. Escitalopram u tretmanu poremećaja radnog i socijalnog funkcionisanja izazvanog depresijom. Praxis medica 2012; 41(3-4): 11-16. **M52**.
5. Dragišić-Labaš S, Jovičić S, Đokić G. Društveni faktori u nastanku i razvoju zavisnosti od alkohola. Engrami 2009; 31(1-2): 101-111. **M52**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања су усклађени. Планирани циљеви истраживања одобрени при оцени научне заснованости теме и постављени у раду, остали су у највећој мери исти. Примењена методологија истраживања такође је идентична одобреној.

Докторска дисертација кандидата Горице Ђокић под називом „Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном епилепсијом“, садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је јасно и прецизно, користећи податке из литературе, изложио актуелна сазнања о савременом концепту рефракторне епилепсије, њеном повезаношћу са епилептичким статусом и оштећењем мозга, повезаношћу оштећења мозга и снижењу серумског нивоа јонског магнезијума и повезаношћу рефракторних епилепсија и перзистирајућих психијатријских поремећаја.

У другом поглављу јасно су изложени основни циљеви истраживања и радне хипотезе:

1. Да се утврди ниво интерикталног јонског магнезијума/ укупног серумског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока,
2. Да се испитају фактори повезани са тежином епилепсије и антиепилептичком терапијом који могу допринети потенцијалном епилепсијом индукованом оштећењу мозга,

3. Да се утврди повезаност између рефракторне епилепсије и оштећења мозга и оштећења мозга и *de novo* психијатријских поремећаја,
4. Да се испитају фактори повезани са тежином епилепсије и антиепилептичком терапијом који могу утицати на настанак перзистирајућих психијатријских поремећаја код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока.

На основу изнетих података постављене су следеће радне хипотезе:

1. Пацијенти са рефракторном епилепсијом непознатог узрока имају снижен јонски магнезијум/укупни серумски магнезијум који може указивати на епилепсијом индуковано продужено оштећење мозга.
2. Епилепсијом индуковано продужено оштећење мозга је повезано са тежином епилепсије (дужина трајања болести, учесталост напада, појава епилептичког статуса).
3. Пацијенти са рефракторном епилепсијом имају перзистирајуће психијатријске поремећаје.
4. Појава перзистирајућих психијатријских поремећаја је повезана са тежином епилепсије (дужина трајања болести, учесталост напада, појава епилептичког статуса).
5. Снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока.

Материјал и методологија рада су адекватно и прецизно презентовани, описом својстава испитиваног узорка, истраживачког поступка и статистичке обраде података. Истраживање је обављено у Клиници за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ од 2001.г. до децембра 2015.г. Сви пацијенти су потписали информисани пристанак пре укључења у студију. Студија је одобрена од стране етичког комитета Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, и у целости је изведена у складу са етичким стандардима и принципима Добре клиничке праксе.

За студију је одабрано 145 пацијената, а у студију су укључена 124 амбулантна пацијента оба пола, животне доби од 18 до 50 година (мање од 65 година на завршној визити), који су испуњавали укључујући критеријум, а то је била идиопатска, криптогена или недетерминисана терапијски резистентна епилепсија према тадашњој *ILAE*

номенклатури, што одговара садашњој *ILAE* номенклатури терапијски резистентних епилепсија непознатог узрока, и нису имали следеће искључујуће критеријуме: присуство акутних, рекурентних или хроничних психијатријских поремећаја (афективни поремећаји, психозе, когнитивнооштећење) према *ICD10* дијагностичким критеријумима за ове ентитете, позитивну породичну анамнезу на психијатријске поремећаје (афективни поремећаји, психозе, деменције), и снижен серумски ниво јонског и/или укупног серумског магнезијума. Студија је завршена након 14 година од стране 104 пацијента који су долазили на месечне визите. Из студије је изашло или су били искључени укупно 20 пацијената.

Испитаници су подељени у две групе на основу вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума. Референтна граница снижених и нормалних вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума је износила 0,60. Студијску групу су чинили испитаници који су који су имали снижене вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума (вредности мање или једнако са 0,60), а контролну групу испитаници који су имали вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума веће од 0,60. Обе групе испитаника су праћене у односу на: тип напада, учесталост напада, трајање епилепсије, појаву епилептичког статуса барем једном током болести и најдуже узиманих антиепилептика прве генерације. Пацијентима су испитиване интерикталне укупне вредности серумског магнезијума и серумске концентрације јонског магнезијума на почетној визити и на завршној визити, 14 година касније. Серумске концентрације укупног магнезијума одређиване су колориметријском методом, а серумске концентрације јонског магнезијума мерене су НОВА 8 апаратом са јон селективним електродама. Током оба мерења коришћен је исти апарат.

У другом делу студије је испитивана повезаност рефракторне епилепсије и оштећења мозга, затим оштећења мозга и *de novo* психијатријских поремећаја, као и фактори повезане са болешћу и антиепилептичком терапијом који могу утицати на настанак перзистирајућих психијатријских поремећаја код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока.

Том приликом свим пацијентима који су одговарали критеријумима за укључивање у студију је у два наврата извршена психијатријска процена према Десетој ревизији Међународне класификације болести *ICD10* – први пут приликом укључивања у студију и

други пут на завршној визити, 14 година касније, када су *ICD10* за перзистирајуће психијатријске поремећаје потврђени Мини интернационални неуропсихијатријски интервју (*МИНИ*) верзија 5.0.0 дијагностичком скалом. За процену степена тежине афективних поремећаја коришћене су Хамилтонова скала за процену депресије (*HAMD17*) и Јунгова скала за процену маније (*YMRS*). За процену психотичних симптома и опште психопатологије коришћена је Кратка скала психијатријске процене (*BPRS*). За квантификацију степена когнитивног оштећења коришћена је Мини ментал скала (*MMSE*). Сви прикупљени подаци су организовани и обрађени у ИБМ софтверу *SPSS 23.0* и анализирани дескриптивним статистичким параметрима и регресионим моделима. За израчунавање односа вероватноће (*odds ratio*) коришћен је *Medcalc* и калкулатор евалуације дијагностичког теста. За одређивање предиктора за настанак перзистирајућих психијатријских поремећаја коришћен је линеарни (униваријантни и мултиваријантни) регресиони модел. Резултати су сматрани статистички значајним за  $p < 0,05$ .

Резултати истраживања су прецизно приказани на 27 табела и 19 графикана, и обухватају: карактеристике испитаника, ниво интерикталног серумског јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности код пацијената са рефракторном епилепсијом непознатог узрока, приказ рефракторна епилепсија и перзистирајући психијатријски поремећаји, и приказ утицаја сниженог интерикталног серумског јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву перзистирајућих психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока.

У поглављу дискусија, кандидат детаљно објашњава резултате истраживања и пореди их са подацима из литературе других аутора из ове области, доказујући да је епилепсијом индуковано оштећење мозга повезано са тежином болести (године/дужина боловања, учесталост напада, епилептички статус) и додатно потенцирано дуготрајним коришћењем фенобарбитона. Овим је доказано да је тешка епилепсија у ствари протрахована, напредујућа повреда мозга. У дискусији је потврђено да особе са рефракторном епилепсијом имају перзистирајуће психијатријске поремећаје, и да је појава психијатријских поремећаја повезана са тежином епилепсије. Доказано је да су предиктори депресије и когнитивног оштећења параметри тежине епилепсије (године /дужина боловања од епилепсије, појава епилептичког статуса), али и генерализовани напади и



дуго узимање фенобарбитона, док су предиктори психозе само параметри дуготрајности епилепсије (године /дужина трајања епилепсије). Насупрот томе, предиктори појаве маније су младост, краће трајање болести и одсуство епилептичког статуса. Према подацима из ове студије изнетим у дискусији, више од 70% испитаника има психијатријске поремећаје, а више од 45% има више психијатријских поремећаја. Доказано је и да снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока. У завршном делу дискусије су приказане лимитације студије.

Литература која је коришћена је адекватна по обиму и садржини. Наведени су, у међународним оквирима, најзначајнији оригинални и прегледни научни радови у овој области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата мр Горица Ђокић под називом „Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном епилепсијом“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

На основу добијених резултата и њихове дискусије кандидат изводи следећи опште закључке:

1. Пацијенти са рефракторном епилепсијом непознатог узрока имају снижен серумски ниво јонског магнезијума који је индиректан показатељ ексцитотоксичности, и који може указати на протраховано оштећење мозга.
2. Рефракторна епилепсија је сама по себи фактор ризика за протраховано оштећење мозга. Снижење јонског магнезијума је повезано са тежином болести (епилептички статус, старија доб пацијента која је у вези са дужим боловањем од епилепсије, учестали напади) и дуготрајним узимањем фенобарбитона.
3. Епилептички статус је веома прецизан фактор у процени стања сниженог јонског магнезијума код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом, а тиме и у процени протрахованог оштећења мозга.

4. Пацијенти са рефракторном епилепсијом оболевају од једног или више психијатријских поремећаја скоро 45 пута више него општа популација млађа од 65 година.
5. Обољевање од депресије и когнитивног оштећења је повезано са тежином болести (епилептички статус, старија доб пацијента која је у вези са дужим боловањем од епилепсије), али и са генерализованим нападима и дугим узимањем фенобарбитона. Обољевање од психозе је повезано са дуготрајношћу епилепсије (више година живота које су у вези са дужим боловањем од епилепсије), а вероватно и са вулнерабилношћу за обе болести. Обољевање од маније/хипоманије је у негативној корелацији са тежином болести (млађа доб пацијента, краће трајање болести, одсуство епилептичког статуса).
6. Снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Ова студија је прва која испитује интерикталне нивое јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума код особа са терапијски резистентном епилепсијом и која доказује да је снижење јонског магнезијума индикатор протрахованог оштећења мозга код рефракторних напада. Дијагностички тест којим се процењује да ли постоји снижење јонског магнезијума на основу тога да ли је особа имала епилептички статус, високо је сензитиван (95,24%) и специфичан (100%) и може бити примењиван у свакодневној клиничкој пракси. Пацијенти са рефракторном епилепсијом који имају снижење јонског магнезијума имају 22 пута већу вероватноћу да оболе од једног или више психијатријских поремећаја који су повезани са тежином болести. Ови резултати могу значајно помоћи у превенцији појаве психијатријских поремећаја или у раној дијагностици и терапији психијатријских поремећаја у овој групи пацијената. Ова студија даје доказе да би суплементација магнезијума који има добру биорасположивост у јонизованом облику, могла бити ефикасна како у терапији рефракторне епилепсије тако и у терапији психијатријских поремећаја у епилепсији, посебно депресије и когнитивног оштећења, где се очекује највећа ефикасност.

## 2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Неки од резултата истраживања објављени су у међународном часопису категорије M21.

### ЗАКЉУЧАК

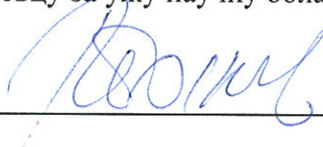
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Горице Ђокић под називом „Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном епилепсијом“ сматра да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидата Горице Ђокић урађена под менторством проф. др Владимира Јањића, представља оригинални научни допринос у сагледавању утицаја снижења интерикталног јонског магнезијума који је индиректан показатељ ексцитотоксичности, и који може указати на протраховано оштећење мозга, на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву психијатријског коморбидитета пацијената са рефракторном епилепсијом“, кандидата Горице Ђокић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука,  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, председник



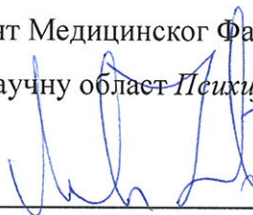
---

**Проф. др Зорица Јовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука,  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан



---

**Доц. др Милан Латас**, доцент Медицинског Факултета, Универзитета у Београду  
за ужу научну област *Психијатрија*, члан



---

Крагујевац, 14.11.2017.