

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО: 27.11.2023			
Орг. јед.	СРБ	Број	Вредност
05		13 455	

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

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној 14.09.2023. године, одлуком бр. IV-03-681/49 формирана је комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“ кандидаткиње Марије Лазаревић у следећем саставу:

1. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. др Владимир Јањић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. др Владимир Ђорђевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Психијатрија са медицинском психологијом, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидаткиње Марије Лазаревић и подноси Наставно-научном већу следећи

**2. Извештај Комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације**

**2.1.Опис докторске дисертације**

Докторска дисертација кандидаткиње Марије Лазаревић под називом „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“ урађена је под менторством доц. др Дејане Ружић Зечевић, доценткиње Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидаткиња је на јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложила релевантне информације које се односе на постојање повезаности између примене појединих лекова, придружених болести и дефицита витамина В12, као и потенцијалном синергистичком утицају лекова, прилагођеној магнитуди фармаколошког дејства као и патогенетској вези релевантних молекуларних путева дејстава лекова, метаболизма витамина В12 и когнитивних оштећења.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Циљ је испитивање повезаност благог когнитивног оштећења (МЦИ), ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити.

Материјал и методе рада су прецизно дефинисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је спроведено из два дела при чему је први део истраживања дизајниран као студија секуларног тренда прописивања лекова и оболевања на националном нивоу док је други део дизајниран као студија случај-контрола. Први део истраживања тестира хипотезу о повезаности прописивања лекова који ремете метаболизам витамина и других нутрицијенаса који утичу на интегритет нервног ткива и последично појаву МЦИ, примарно витамина В12, а додатно витамина В1, В6, фолне киселине, те лекова за лечење сидеропенијске анемије, ретроспективним прикупљањем података из доступних публикованих извора на националном нивоу. Из извештаја института прикупљени су подаци о оболевању са дијагнозама F00-03, D50, D51-64 према Међународној класификацији болести Светске здравствене организације, изражено као број оболелих на 10,000 особа опште популације. Из извештаја о употреби лекова, преузети су подаци о обиму прописивања, у ДДД на 1000 становника на дан, следећих лекова: блокатори хистаминских Х2 рецептора, инхибитори протонске пумпе (ИПП), месалазин (5-АСА; 5-аминосалицилна киселина), метформин, орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенобарбитон, метотрексат, диуретици хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење деменције. Одабир поменутих лекова је заснован на подацима литературе о повезаности употребе лекова и поремећаја поменутих нутритива. Други део истраживања је спроведен проспективним прикупљањем

података у дизајну случај контрола, при чему су случајеви били болесници у примарној здравственој заштити код којих је скрининг тестом детектован МЦИ, који је потврђен неуролошким прегледом, док су контрола били упарени болесници без тог дефицита. Студија је спроведена уз одобрење надлежног Етичког одбора. Испитаници су изабрани из популације одраслих пацијената Дома здравља „Др Миленко Марин“ Лозница, који су задовољили укључујуће и нису имали искључујуће критеријуме. Укључујући критеријуми су били: мушки или женски пол, животна доб 18 година и старији, који су дали сагласност за учешће у студији уз претходну пуну обавештеност. Искључујући критеријуми су били следећи: особе млађе од 18 година, дијагноза болести из групе МЦИ, присуство друге неуропсихијатријске болести код које постоји дијагностикован МЦИ, испитаници који нису дали сагласност за учешће или који већ учествују у другој студији и присуство било код обољења или стања које омета учешће у студији. Сви испитаници који задовољавају учешће у студији попуњавали су скрининг тест, дат од стране едукованих лекара, на присуство когнитивног дефицита, MMSE (енгл. Mini-Mental State Examination), MoCA (енгл. Montreal Cognitive Assessment) и Лавтон тест (енгл. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. Испитаници који су имали вредности ниже од 26 бода за MoCA, 20 до 24 бода за MMSE које указују на благи когнитивни поремећај и за IADL вредности веће од 8 бода за жене и 5 бода за мушкарце, што означава да су пацијенти функционални у обављању свакодневних активности, али ипак са присутним когнитивним оштећењем, су упућени неурологу ради потврде дијагнозе. Испитаници којима је потврђена дијагноза МЦИ посматрани су у групи „случај“ док су остали испитаници без присутног когнитивног оштећења били распоређени у групу „контрола“, у односу 1:3. Приликом распоређивања у студијске групе вршило се упаривање испитаника према полу и добној групи.

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

Резултати анализе секуларног тренда, за период од 2006. до 2018. године указују да постоји значајна корелација оболевања од когнитивних поремећаја на територији Републике Србије и употребе медикамената који ремете метаболизам витамина B12.

Такви резултати потврђују почетну хипотезу и представљају додатни доказ о сагледавању патофизиолошких механизма ових поремећаја.

Резултати студије случај контрола потврђују почетну хипотезу, прво да постоји веза између благог когнитивних поремећаја и дефицита витамина В12 код пацијената у општој популацији на нивоу примарне здравствене заштите и друго, да је истовремено присутна и повезаност са употребом лекова за које се зна или претпоставља да утичу на метаболизам нутрицијенаса важних за морфолошко-функционални интегритет нервног ткива: витамина В12, В1 и фолне киселине.

У овом раду потврђена је значајна повезаност недостатка витамина В12 и МЦИ, као и употребе лекова и обољења, који ремеће метаболизам витамина В12 (метформин, ИПП, пептички улкус, шећерна болест и недостатак витамина В12.) Утврђена је преломна вредност витамина В12 која доводи до МЦИ и дефинисана је нумеричком вредношћу која износи 300,5 пмол/л.

Знатан број пацијената оболелих од дијабетеса или пептичког укуса који је на дугограјној терапији метформином и ИПП има субнормалан ниво витамина В12. Периодични скрининг нивоа витамина В12 у серуму на нивоу примарне здравствене заштите може бити значајно користан код таквих пацијената. Ризик од недостатка витамина В12 расте са годинама, као и употреба ИПП и метформина. Тренутно не постоје препоруке за скрининг В12 код пацијената који узимају ове лекове. Суплементи калцијума могу бити модификатор ефекта овог односа због своје улоге у процесу апсорпције витамина В12.

У даљим истраживањима потребно је детаљније на већим узорцима испитаника утврдити механизам деловања и утицај Т2ДМ на појаву МЦИ и његово синергистичко дејство са лековима и другим болестима на когницију пацијената.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „CoBSON“ уз коришћење одговарајућих кључних речи: „dementia“, „vitamin B12“, „cobalamin“ и „cognitive impairment“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког

приступа. Сходно наведеном Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Марије Лазаревић по називом „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“ представља резултат оригиналног научног рада.

#### **2.4.Преглед остварених резултата кандидаткиње у одређеној научној области.**

##### **А. Лични подаци**

Примаријус др Марија Лазаревић рођена је 18.08.1975. године у Лозници. Медицински факултет и специјализацију из опште медицине завршила је у Београду. Посао начелника опште службе са хитном медицинском помоћи и кућном негом обављала је у Дому здравља у Малом Зворнику, а од 2017. године запослена је на месту шефа Здравствене станице Лешница у Дому здравља у Лозници. Звање примаријуса стекла је 2021. године. Члан је Научног Одбора секције Опште медицине Србије, Научног Одсека Менсе Србије и рецензент научних радова у часопису Опште медицине Србије.

Од 2015. године до 2017. године члан је председништва подружнице Лозница Српског лекарског друштва, а од 2017. године спољашњи оцењивач здравствених установа Србије у оквиру Агенције за акредитацију здравствених установа Србије (АЗУС). Члан је Менсе Србије од 2012. године и организатор тестирања интелигенције за Менсу у Лозници 2014. и 2015. године. Аутор је два пројекта под покровитељством Менсе Србије „Психосоцијална подршка за талентовану децу“ и „Писање, истраживање и публиковање“ који су реализовани у сарадњи са Регионалним центром за талентовану децу.

Похађала је петогодишње едукацију из психотерапије област трансакционе анализе у Београду. Аутор је многобројних радова објављених у научним часописима и излаганих на медицинским конгресима који су међународно признати. Одржала је више стручних састанака акредитованих од стране Здравственог савета Србије од 2015. године. Члан је Удружења књижевника Србије од 2023. године. Аутор је 8 књига од којих је једна научна монографија о терапији поремећаја из спектра аутизма.

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

1. Lazarević M, Milovanović D, Ružić-Zečević D. The factors associated with mild cognitive impairment in outpatient practice. *Vojnosanit Pregl* 2023; 80(7): 587–595. **M23**

2. Lazarević M. Connection between alexithimia and chronic diseases of the hearth and lungs. *Acta facultatis medicae Naissensis* 2023;40(2): doi: 10.5937/afimnai40-41356. **M51**

3. Lazarević M., Milovanović D, Ružić-Zečević D. Defining the breakdown value of vitamin B12 as the important factor in occurrence of Mild Cognitive Impairment. *Med Pregl* 2022; 75(9-10): 284-289. **M51**

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидаткиње Марије Лазаревић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и Хипотезе, Материјал и Методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Поглавље литература садржи 204 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње Марије Лазаревић под називом „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.6. Научни резултати докторске дисертације**

1. Постоји повезаност благог когнитивног поремећаја, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити.
2. Применом  $t$  теста за независне узорке утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у вредностима витамина В12 у односу на то да ли испитаници имају или не благо когнитивно оштећење, односно да испитаници који имају благо когнитивно оштећење имају значајно ниже вредности витамина В12 од оних који немају.
3. Статистички значајан утицај на предвиђање вредности витамина В12 имала је само једна променљива (благо когнитивно оштећење), за коју се показало се да има највећи јединствен утицај на предвиђање вредности витамина В12.

4. Вредност витамина В12 је најјачи предиктор у предвиђању благог когнитивног оштећења.
5. Преломна вредност витамина В12 како би се одредило благо когнитивно оштећење испитаника је 300,5. (или уколико би узели приближан цео број, први мањи цео број, то је 300).
6. Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има благо когнитивно оштећење користи ИПП и метформин.
7. Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да променљиве благо когнитивно оштећење и анемија Д50 као и Д51-64 нису зависна обележја.
8. Најчешћи лекови удружени са појавом благих когнитивних поремећаја код пацијената у примарној здравственој заштити су они за које се зна да могу да ремете метаболизам витамина В12.
9. Обољења и стања која значајно ремете метаболизам нутритива потребних за одржавање нормалне хомеостазе нервног ткива значајно су удружена са благим когнитивним поремећајима код пацијената у примарној здравственој заштити.
10. Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има благо когнитивно оштећење имају пептички улкус и шећерну болест.
11. Највећи утицај на присуство благог когнитивног оштећења има ИПП.
12. Лекови имају већи утицај на Благо когнитивно оштећење од придружених болести.

### **2.7. Примењивост и корисност резултата у научној јавности**

Знатан број пацијената оболелих од дијабетеса или пептичког укуса који је на дуготрајној терапији метформиним и ИПП има субнормалан ниво витамина В12. Периодични скрининг нивоа витамина В12 у серуму на нивоу примарне здравствене заштите може бити значајно користан код таквих пацијената. Ризик од недостатка витамина В12 расте са годинама, као и употреба ИПП и метформина. Тренутно не постоје препоруке за скрининг В12 код пацијената који узимају ове лекове. Суплементи калцијума могу бити модификатор ефекта овог односа због своје улоге у процесу апсорпције витамина В12.

## 2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално научно истраживања у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23)

- Lazarević M, Milovanović D, Ružić-Zečević D. The factors associated with mild cognitive impairment in outpatient practice. *Vojnosanit Pregl* 2023; 80(7): 587–595. **M23**

Резултати ове студије публиковани су као оригинално научно истраживање, такође, у часопису категорија M51:

- Lazarević M., Milovanović D, Ružić-Zečević D. Defining the breakdown value of vitamin B12 as the important factor in occurrence of Mild Cognitive Impairment. *Med Pregl* 2022; 75(9-10): 284-289. **M51**



## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Марије Лазаревић под називом „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Марије Лазаревић, урађена под менторством доц. др Дејане Ружић Зечевић представља оригинални научни допринос испитивању повезаности употребе лекова који ремете метаболизам витамина В 12 и благих когнитивних поремећаја.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код болесника у примарној здравственој заштити“ кандидаткиње Марије Лазаревић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф.др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и  
токсикологија, председник;



---

2. Проф.др Владимир Јањић, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан



---

3. Проф. др Владимир Ђорђевић, ванредни професор Медицинског факултета  
Универзитета у Нишу за ужу научну област Психијатрија са медицинском  
психологијом, члан



---

У Крагујевцу, новембар 2023. године