

Оцену готове докторске тезе,

*доставља,-*

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ  
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТ  
ВОЈНОМЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ  
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

На 54 седници Наставно-научног већа Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду одржаној 29.09.2017 године одлуком број 29/54 одређена је комисија за оцену готове докторске тезе ВС др. мр. сц Оливере Јованикић, из Клинике за неурохирургију ВМА под насловом „Испитивање ефикасности различитих локалних анестетика примењених перинеуралном инфилтрацијом под контролом ултразвука у лечењу неуропатског бола“.

После проучавања готове докторске тезе и увидом у научни и стручни рад докторанта комисија у саставу: ппук. доц. др Горан Павлићевић, Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду- председник; пк. у пензији доц. др Милић Вељовић Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду; проф. др. Драган Машуловић, Медицински факултет Универзитета у Београду, подноси Научно-наставном већу Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ**

Докторски рад мр сц Оливере Јованикић написан је на 164 стране текста и подељен је на следећа поглавља: УВОД ( 36 страна), ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), ХИПОТЕЗА (1 страна), МЕТОДЕ И ИСПИТАНИЦИ (22 стране), РЕЗУЛТАТИ (71

страна), ДИСКУСИЈА (32 стране), ЗАКЉУЧАК ( 2 стране), ЛИТЕРАТУРА (18 страна) и ПРИЛОЗИ ( 33 стране). Резултати су илустровани са укупно 125 табела и 4 графика. У раду су цитирана 271 литературна податка. Наведена литература је савремена и релевантна а обухвата најзначајније радове светских и домаћих аутора који се односе на ову тему. По својој структури рад поседује све елементе докторског рада.

## 2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

Поглавље **УВОД**, садржи 8 подналова. Кандидат најпре дефинише акутни бол и истиче његову заштитну улогу код акутних поремећаја. Потом дефинише хронични бол, истиче чињеницу да он нема сигналну, заштитну функцију као и да доводи до развоја више патолошких процеса која га појачавају, проширују и на крају девестирају оболелог. Такође указује на чињеницу да је терапија пацијената са хроничним болом често индивидуална и код 20-40% пацијената неефикасна.

Кандидат затим дефинише специфични ентитет хроничног болног синдрома, неуропатски бол, приказује етиолошку и анатомску класификацију неуропатског бола, износи епидемиолошке податке о неуропатском болном синдрому и социјално- економски значај његовог адекватног лечења. Такође указује на значај коришћења специфичних скала којима се ова врста бола диференцира од других болних синдрома и анализира недостатке дијагностиковања и лечења ових пацијената у нашој средини.

Кандидат потом даје детаљан приказ патофизиологије хроничног неуропатског бола, сагледавајући савремене концепте који објашњавају комплексне механизме његовог настанка, развоја и одржавања. Посебну пажњу обраћа на специфичности патофизиолошких промена који се јављају код пацијената са неуропатским болом насталим као последица развоја дијабетичне неуропатије. У оквиру патофизиологије неуропатског бола кандидат приказује садашње ставове везане за промене у функцији и експресији јонских канала, промена у ноцицептивној функцији неурона другог реда и промене функције инхибиторних интернеурона, а приказује механизме модулације бола и истиче значај модулације бола.

Потом следи приказ клиничке слике неуропатског бола, позитивних и негативних неуролошких симптома који га карактеришу, тестови који их утврђују и омогућавају диференцирање неуропатског од ноцицептивног бола.

Кандидат такође анализира патоанатомске промене које настају унутар нервног система између четврте и шесте године непрекидног трајања хроничног бола у виду пролиферације микроглије и астроцита.

У оквиру дијагностике неуропатског бола кандидат износи тростепени систем градације при чему се могући неуропатски бол утврђује на основу дистрибуције бола у инервационом подручју ледираног дела нервног система, вероватни на основу специфичних поремећаја сензибилитета у анатомској дистрибуцији бола и/или непосредној околини а сигурни на основу испитивања, снимања и анализа којима се утврђује болест или лезија соматосензорног дела нервног система. Затим износи анализу клиничке слике бола - његове дистрибуције, квалитета, особина, испољавања у времену и промена под утицајем терапије, и посебно истиче присуство одређених карактеристика при опису бола. Кандидат затим наводи најчешће коришћене скале за процену јачине бола- визуелна аналогна скала, вербална скала интензитета бола, нумеричка скала интензитета бола и скале којима се утврђује присуство неуропатске компоненте у мешовитом болу- скала неуропатског бола (*NPS*), упитник неуропатског бола (*NPQ*), списак симптома неуропатског бола (*NPSI*), скала неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу (*LANSS*), скала неуропатског бола француских аутора, скала *pain DETECT*. Истиче да су скале *NPS*, *NPSI*, *NPQ*, *LANSS* неопходне за дијагностику неуропатског бола и оцену ефикасности примењене терапије. Кандидат наводи и помоћне технике које се користе у дијагностици попут неуролошког испитивања, биопсије коже и конфокалне микроскопије рожњаче.

Поента уводног поглавља, по мишљењу кандидата, је чињеница да је медикаментно лечење неуропатског бола често неефикасно јер велики број пацијената не реагује на примењено лечење или осете неподношљиве нежељене ефекте, а најчешће се у ову сврху користе антиепилептици чија је и цена висока. Такође кандидат наводи да нема јасних доказа у досадашњим студијама који потврђују да антиепилептици превенирају прелазак акутног у хронични неуропатски бол. Са друге стране локални анестетици имају симболичну цену а клиничке студије показују њихову ефикасности у лечењу неких подтипова акутног неуропатског бола. Драгоцену особину локалних анестетика је способност превенирања преласка акутног у хронични неуропатски бол. Такође кандидат указује на предности инвазивних процедура које омогућују ослобађање лека у циљно подручје. Кандидат истиче чињеницу да коришћење ултразвука приликом апликације локалног анестетика смањује проценат компликација које могу бити последица повреде нерава или крвних судова као и да се на овај начин побољшава ефекат лека за око 30%.

Кандидат сматра да се апликацијом локалних анестетика различите дужине дејства може утврдити минимално ефикасна доза и одредити минимални број блокада потребних за успешно лечење хроничног неуропатског бола. Такође наводи да се на основу овог истраживања може дефинисати алгоритам лечења хроничног неуропатског бола различитим лековима. Поред тога кандидат указује на симпатиколитички ефекат локалног

анестетика и последично повећање протока крви у екстремитету, што је од великог значаја код пацијената са дијабетичном васкулопатијом. Други аспект истраживања би била валидација и културолошка адаптација скала за бол на српском језику, јер би то омогућило откривање неуропатске компоненте у мешовитом болном синдрому и праћење ефикасности лечења.

На основу свега изложеног постављена је следећа **РАДНА ХИПОТЕЗА** :

Локални анестетици дугог дејства за разлику од локалних анестетика средње дугог и кратког дејства, у значајно већој мери утичу на интензитет и квалитет резистентног хроничног неуропатског бола, позитивне симптоме, расположење и ниво задовољства пацијента лечењем.

У циљу провере хипотезе постављени су следећи **ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА**:

- Урадити валидацију и културолошку адаптацију скала за дијагностику интензитета и квалитета неуропатског бола, процену ефикасности терапије и утврдити њихову сензитивност, специфичност, позитивну и негативну предиктивну вредност.
- Утврдити значајност разлика у анализи неуропатског бола и пратећим позитивним неуролошким симптомима, променама у расположењу пацијента пре и након лечења анестетикама, као и након једног месеца после лечења.
- Утврдити степен значајности разлике у резултатима лечења неуропатског бола у односу на врсту локалног анестетика (анестетик дугог дејства 0,25% левобупивакаин-хлорид, анестетик средње дугог дејства 1% лидокаин-хлорид и анестетик кратког дејства- 1% прокаин-хлорид) .
- Забележити појаву компликација и нежељених ефеката терапије, дефинисати узроке и факторе ризика за њихов настанак.

У поглављу **МЕТОДЕ И ИСПИТАНИЦИ** кандидат је јасно и прецизно представио дизајн и методологију истраживања. Истраживање је спроведено као проспективна, рандомизована, двоструко слепа студија на 108 пацијената са хроничним резистентним неуропатским болом. Истраживање је спроведено у Војномедицинској Академији, у периоду од јануара до марта 2016.године.

Валидација и културолошка адаптација скала учињена је раније, током децембра 2015.године.

Пацијенти су проспективно праћени и вршен је пресек стања после дефинисаног временског интервала (пре лечења, после лечења и један месец након завршетка лечења).

Критеријуми укључивања у студију су били: вредност скорa на *LANSS* скали  $\geq 12$  или *DN4*  $>4$  или вредност скале *pain DETECT*  $\geq 19$ ; трајање бола дуже од три месеца; објективна потврда оштећења периферног нервног система по типу дијабетичне неуропатије или радикулопатије; старији од 18 година; јачина бола по *VAS* скали од 30мм и више; гликемија не прелази 16ммол/л; *HbA1C* није већи од 200% од горње нормалне вредности; потврђена болна дијабетична неуропатија доњих екстремитета од стране неуролога у складу са важећим препорукама EFNS водича из 2010.године; неподношљиви нежељени ефекти терапије бола, због чега је терапија бола морала бити прекинута; ментални и интелектуални статус омогућује разумевање студије; писани пристанак за истраживање; нормалне вредности крвне слике, седиментације, протеинограма, нивоа витамина *B12* у крви, нивоа витамина *D3* у крви, нивоа *C3* и *C4* компоненте комплемента у крви, вредности тумор маркера у крви, вредности *INR* и *APTT*, ензима јетре (*AST*; *ALT*; *GGT*; *LDH*), урее, креатинина и мокраћне киселине у крви, нивоа амилазе у урину, вредности липидног статуса као и да су вредности кетона у урину мање од два плуса; искључено сужење крвних судова доњих екстремитета веће од 30% прегледом доплерсонографијом или МСЦТ ангиографијом доњих екстремитета.

Критеријуми за искључивање из истраживања су били: исхемијско обољење срца и/или мозга; аритмија; хеморагијска дијатеза; психијатријско обољење; епилепсија; органско обољење ЦНС-а; постојање три и више фактора ризика за развој инзулта и акутног инфаркта миокарда; алергије при претходној примени локалног анестетика;

алергија на пеницилин, због могуће унакрсне алергијске реакције на прокаин; нерегулисана артеријска хипертензија.

За процену исхода лечења коришћене су следеће скале: визуелна аналогна скала (VAS); скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу- (LANSS); скала неуропатског бола француских аутора- четири питања о неуропатском болу(DN4); скала *painDETECT* ( PD-Q); скала неуропатског бола (NPS); скала описа симптома неуропатског бола (NPSI); скала описа депресије (BDI); скала задовољства лечењем бола - Упитник о исходу лечења бола (PTSS, POTQ). Свака од скала је јасно и прецизно представљена у оквиру овог поглавља.

Три локална анестетика су коришћена у студији и то : 1% раствор лидокаин – хлорида; 1% раствор прокаин-хлорида; 0,25% левобупивакаин-хлорид. Сваки пацијент добијао је само једну врсту анестетика током терапије, тако да су формиране три групе по 36 пацијената.

Истраживање је било двоструко слепо, јер су бочице са готовим растворима анестетика, припремане у Институту за фармацију ВМА и означавање са латинским словима и бројевима.

Анестетик је апликован перинеурално под контролом ултразвучног апарата. Анестетици су апликовани у две регије. Прва је доњи ингвинални блок лумбалног плексуса при чему је коришћено 3 мл раствора анестетика за перинеуралну инфилтрацију феморалног, обтураторног и кожног латералног нерва, који у овој регији имају заједнички епинеуријум. Други је субглутеални блок за перинеуралну инфилтацију исхијадичног нерва при чему су коришћене две технике, које су детаљно елабориране у оквиру овог поглавља.

На почетку лечења и након сваке инфилтације пацијент је одређивао интензитет бола који осећа по ВАС скали. Након смањења бола испод 30мм по ВАС скали примењиване су још две инфилтације, при чему је максималан број локалних инфилтација био 10.

Током лечења бележени су нежељени ефекти, компликације, нусефекти лечења, дужина процедуре, време од извођења блока до почетка осећаја трњења, број корекција правца игле.

На основу почетне идеје да се испитаници методом случајног избора лече са три различита локална анестетика- формиране су три независне групе. Уз очекивану умерену разлику између ове три групе, применом АНОВА теста утврђени је минимални број испитаника у свакој групи 36, што укупно чини 108 испитаника.

Поред VAS скале сви пацијенти су на почетку, на крају лечења и након месец дана попуњавали упитнике *NPS*, *NPSI*, *pain DETECT*, *DN4*, *BDI*, *PTSS*, и *LANSS* скала.

Резултат је дефинисан као одличан уколико је бол смањен за 50 или више процената по VAS скали, добар уколико је бол смањен за 30-49% и незадовољавајући уколико је бол умањен за 29 или мање процената. Одличан и добар резултат су сматрани задовољавајућим резултатом лечења.

Поступак валидације скала у овом истраживању се састојао од превода шест скала са енглеског на српски језик и то: *NP*, *NPSI*, *BDI*, *PTSS*, *LANSS*, *DN4* скала, од стране две особе, једна која није лекар по професији и друга која је по професији лекар. Дозволе за валидацију и културолошку адаптацију су добијене електронским путем од аутора свих скала. *Pain DETECT* скала је преузета је у постојећој верзији чији је превод организовао и подржао *Pfizer*. Истовремено са валидацијом је вршена и културолошка адаптација. Валидација скала је обављена на групи од 60 пацијената са хроничним болом, при чему ни лекар ни пацијент нису знали да ли болесник има неуропатски или ноцицептивни бол. Пацијенти су попуњавали свих шест скала самостално а делови скала који су се односили на тестирање сензибилитета попуњавао је лекар. За статистичку анализу валидација скала које тестирају биномно обележје посматрања- *LANSS*, *DN4*, *pain DETECT* коришћене су следеће статистичке методе анализе: *Area Under Curve (AUROC)*, сензитивност и специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, *Younden's index*, *Likelihood Ratio*, *Diagnostic odds ratio*. Валидација скала *NPS*, *NPSI*, *BDI*, *PTSS* обављена је Кронбах алфа тестом. Валидација свих скала је рађена у односу на *VAS* скалу а затим су поређене и међусобно.

За статистичку анализу неуропатског бола и ефекта лечења на бол, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем коришћени су: Колмогоров-Смирнов тест и Шапиро –Вилков тест за тестирање нормалности расподеле података; Фридманова АНОВА у случајевима када расподела података није била нормална као и за поређење значајности разлика у позитивним неуролошким симптомима пре/ после и месец дана по завршетку лечења; Ман Витнијев тест за поређење резултата у паровима; Мек Немаров тест за поређење значајности разлика у фреквенцијама резултата пре/после терапије/ један месец по завршетку лечења као и за тестирање значајности разлика у промени квалитета бола; Фридманов тест за тестирање позитивних неуролошких симптома пре лечења/ после лечења/ један месец по престанку лечења; Виклоксонов тест рангова за утврђивање значајности разлике у исходу лечења у односу на различите групе анестетика и за поређење значајности разлика у вредностима *BDI* и *PTSS* скала. Разлика у ефикасности лечења различитим локалним анестетицима у групама, посматрана је на два начина. Први начин је узимао у обзир броја блокада које су примењиване ради обезбољавања а нормалност података тестирана је Краскал-Волисовим тестом док су парови поређени Ман-Витнијевим тестом. Други начин је тестирао вредности интензитета бола, на основу *VAS*, *LANSS*, *DN4*, *pain DETECT*, *NPS*, *NPSI* скала пре/после лечења/ месец дана након терапије а нормалност расподеле добијених података је тестирана Колмогоров-Смирнов тестом и Шапиро-Вилковим тестом док је Фридманова АНОВА употребљена за одређивање опште значајности вредности свих скала по групама на основу примењених анестетика. У циљу поређење ефикасности терапије различитим локалним анестетицима урађена је још једна анализа при чему је најпре утврђена разлика у вредности сваке од коришћених скала на почетку и завршетку лечења, затим разлика у вредностима скала пре терапије и након месец дана да би добијене разлике помоћу Мек Немаровог теста поређене по групама према примењеном локалном анестетику. Статистичка обрада вршена је у *SPSS* програму за *Windows*. Сви прикупљени подаци су дати као средња вредност и вредност стандардне девијације, а такође су у табелама навођене и максималне, минималне вредности, испитиваних параметара. За ниво статистичке значајности узимано је  $p < 0,05$ , а високе статистичке значајности  $p < 0,001$ .

Етички Комитет Војномедицинске Академије у Београду, дозволио је спровођење овог истраживања на својој седници 30. новембра 2015-те године. У истраживању су



испоштовани принципи Добре клиничке праксе, Хелсиншке декларације и других етичких докумената битних у процесу истраживања у које су укључени људи.

У поглављу **РЕЗУЛТАТИ** најпре је приказана статистичка валидација и културолошка адаптација *LANSS*, *DN4*, *NPS*, *NPSI*, *BDI*, *PTSS* скала која је спроведена на 60 испитаника са хроничним болним синдромом различите етиологије. Све коришћене скале су показале високу сензитивност, специфичност, позитивну предиктивну вредност и статистички значајну усаглашеност у односу на *VAS* скалу  $p < 0,001$ .

Интервенција је трајала просечно  $5,04 \pm 1,48$  мин а за развој терапејског ефекта који се испољавао утрнулошћу потребно је било  $3,75 \pm 2,62$  минута.

Практично није било потребно кориговати правац игле током процедуре ( $1,03 \pm 0,165$  корекција).

Није постојала статистички значајна разлика у полу међу испитаницима, половина пацијената је имала дијабетичну неуропатију а половина радикулопатију са неуропатском компонентом бола; 96,2% пацијената су имала хипертензију а 84,9% су били пушачи. Сви пацијенти су претходно узимали један или више антиепилептика у комбинацији за лечење бола а 30% је имало нежељене ефекте који су онемогућили даљу примену антиепилептика.

Групе формиране према анестетику који је коришћен у терапији, нису се разликовале по старосној структури, дужини трајања бола и интензитету бола  $p < 0,001$ .

Бол је у свим групама био резистентан на медикаментозну терапију и високог интензитета од 70-100, а трајао је просечно три године.

Сви пацијенти, након лечења и након једног месеца од завршетка терапије, имали су смањење бола за преко 30% по *VAS* скали, при чему је одличан резултат постигнут код 92,5% а добар код 7,41% пацијената. Укупан интензитет бола се статистички значајно смањио на крају терапије у односу на почетне вредности мерене скалама (*VAS*, *LANSS*, *DN4*, *NPS*, *NPSI*, *pain DETECT*) ( $p < 0,001$ ), а није било статистички значајне разлике у интензитету бола након завршетка терапије у односу на мерење спроведено за месец дана.

У истраживању није пронађена статистички значајна повезаност између нивоа гликемије и гликолизираног хемоглобина и изражености парестезија, дизестезија, спонтаног бола, механичке алодиније, изазваног бола и измењености прага осећаја на основу резултата мерења адекватно примењеним скалама пре лечења, након завршетка терапије као ни након месец дана.

Број блокада потребних за обезбољавање (до тренутка када је  $VAS < 30$  мм), се статистички значајно разликовао у односу на испитиване анестетике, при чему је најмање блокада било потребно уколико је коришћен раствор анестетика Z1, нешто више блокада уколико је коришћен анестетик Y1 и највише блокада је примењено у групи леченој анестетиком X1 ( $p < 0,001$ ). Такође је смањење интензитета бола мерено по VAS скали на почетку лечења/на крају лечења и после месец дана након лечења статистички значајно различито у односу на примењене анестетике при чему је анестетик Z1 најефикаснији ( $p < 0,001$ ). Испитивање ефеката примењеног лечења мерењем разлике вредности скала пре, након лечења и након месец дана су показале статистички значајно смањење бола по VAS скали као и разлике између група анестетика. Промена расположења и скор задовољства мерен BDI скалом је статистички значајно различит након примењеног лечења а та промена се одржава и током једномесечног праћења ( $p < 0,05$ ).

Смањење компоненте неуропатског бола, мерено LANSS, DN4 и pain DETECT скалом је статистички значајно код свих испитиваних пацијената и одржава се током првог месеца праћења ( $p < 0,001$ ). Смањења компоненте неуропатског бола мереног LANSS, DN4 и pain DETECT скалом се статистички значајно разликује у односу на примењени анестетик ( $p < 0,001$ ).

Осећај парестезија и дизестезија, испитиван NPSI скалом се статистички значајно разликује пре / после лечења и 1 месец након завршетка лечења а статистички значајна разлика постоји у зависности од примењеног анестетика ( $p < 0,001$ ).

Постоји висока значајност у смањењу спонтаног бола након терапије, што се одржава током једног месеца праћења а постоји статистички значајна разлика и у зависности од примењеног анестетика у лечењу ( $p < 0,001$ ).

Интензитет алодиније, хиперпатије и хипералгезије је статистички значајно смањен мерено скалом LANSS, NPS и NPSI под утицајем лечења. Овај ефекат се одржава и након

једног месеца праћења пацијената а статистички значајна разлика постоји у односу на премењени локални анестетик ( $p < 0,001$ ).

Код 76,85% пацијената јавио се локални хематом на месту убода, а ова компликација није зависила од примењеног анестетика и не може се избећи применом доплера. Код 57,41% испитаника развила се транзитрна утрнулост, најчешће при примени лидокаина (25%). Код 2,7% пацијената јавила се утрнулост језика а код 1,85% колапс, искључиво када је коришћен лидокаин.

### 3. ОЦЕНА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу **ДИСКУСИЈА** докторант коректно, садржајно и критички сагледава добијене резултате у светлу постојећих сазнања добијених прегледом литературе која се бави проблематиком минимално инвазивне терапије бола. Начин на који је дискусија написана указује да кандидат у потпуности влада материјом из области којој припада тема докторског рада. На основу великог броја цитираних радова и личног искуства, кандидат, између осталог коментарише и тренутно стање и проблеме у лечењу хроничног болног синдрома као и мере за оптимизацију лечења ове групе болесника. Кандидат упоређује резултате који су добијени инфилтрацијом различитих група анестетика са резултатима лечења хроничног бола публикованим у другим савременим студијама и налази бројне предности методе коришћене у истраживању, уз мали проценат компликација.

На основу добијених резултата кандидат издваја следеће **ЗАКЉУЧКЕ**:

- скалама LANSS; DN4; pain DETECT, NPS,NPSI, BDI; PTSS (чија је валидација и културолошка адаптација у овом истраживању урађена) може се дијагностиковати неуропатски бол, утврдити његов интензитет и квалитет, оценити ефикасност терапије.
- У овом раду је одређена сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, Јуденсов индекс, тест односа сличности и однос дијагностичке шансе српског превода скала LANSS; DN4; pain DETECT, NPS,NPSI, BDI; PTSS, и на основу резултата се може закључити да је превод веома поуздан.

- Лечење неуропатског бола локалним анестетикима доводи до високо статистички значајног смањења јачине неуропатског бола, пратећих позитивних неуролошких симптома и промена у расположењу пацијента; ове промене су присутне не само непосредно по завршетку лечења, већ се одржавају и након једног месеца од завршетка терапије.
- Резултати лечења неуропатског бола различитим локалним анестетиком (анестетик дугог дејства 0,25% левобупивакаин-хлорид, анестетик средње дугог дејства 1% лидокаин-хлорид и анестетик кратког дејства- 1% прокаин-хлорид) се високо статистички разликују: анестетик дугог дејства се примењује у мањем броју блокада и постиже веће смањење бола у односу на анестетик средње дугог дејства и нарочито анестетик кратког дејства
- минимално инвазивна процедура лечења бола под контролом ултразвука своди на минимум (0%) могућност развоја озбиљних компликација, као и појаву нежељених ефеката, јер се лек апликује у минималној дози и директно на циљну анатомску структуру.

Посебан допринос рада представљају препоруке кандидата које су проистекле из добијених резултата, а које се могу сумирати на следећи начин:

- учињена је валидација и културолошка адаптација на српски језик седам скала којима се може дијагностиковати неуропатски бол, анализирати различите компоненте неуропатског бола и пратити ефекат терапије
- направљен је оригинални терапијски протокол који се показао као ефикасан у терапији хроничног неуропатског бола
- утврђена је терапијска ефикасност различитих локалних анестетика у групи пацијената са типичним периферним локализованим хроничним неуропатским болом
- примењене су терапијске блокаде под контролом ултразвука у реалном времену, чиме је избегнута појава озбиљних компликација

#### 4. ОБЈАВЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ КОЈИ ЧИНЕ ДЕО ТЕЗЕ

1. Jovanikić Olivera, Andjelic Gordana, Lepic Milan, Mirkovic Dusica, Jovanovic Bojan, Dragovic Tamara, Pavlicevic Goran, Lepic Toplica. Comparative analgesic efficacy of ultrasound-guided nerve blocks induced by three anesthetics with different duration of action in the treatment of resistant neuropathic pain in the lower extremities. Vojnosanitetski pregled 2017 OnLine-First Issue 00, Pages: 100-110. <https://doi.org/10.2298/VSP160617100J>
2. Jovanikić Olivera, Andjelic Gordana, Lepic Milan, Mirkovic Dusica, Jovanovic Bojan, Lepić Toplica, Dragovic Tamara. Does the glucose control have an effect on the success of the painful diabetic neuropathy treatment? Vojnosanitetski pregled 2017 OnLine-First Issue 00, Pages: 367-367. <https://doi.org/10.2298/VSP160613367J>

#### 5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Докторска теза вк мр сц мед Оливере Јованикић под насловом “ Испитивање ефикасности различитих локалних анестетика , примењених перинеуралном инфилтрацијом под контролом ултразвука у лечењу неуропатског бола“ представља оригинални научни рад из области минимално инвазивне терапије бола. Истраживање је спроведено у складу са свим принципима научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично, студиозно и целовито. Добијени резултати могу допринети оптимизацији и индивидуализацији лечења хроничног неуропатског бола у нашој земљи.

На основу изнетог чланови Комисије једногласно закључују да докторска теза вк мр сц мед Оливере Јованикић испуњава предвиђене критеријуме које академска пракса захтева , и као таква представља значајан допринос проучавању проблематике хроничног бола. С обзиром да кандидат испуњава предвиђене услове за одбрану тезе, комисија са великим задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду да обај рад прихвати као завршену докторску тезу и омогући јавну одбрану.

У Београду, 01.11.2017 године

ПРЕДСЕДНИК КОМИСИЈЕ

Доц др сц мед пуковник др Горан Павлићевић  
неурохирург

---

члан коисије

Доц др сц мед пуковник др Милић Вељовић  
анестезиолог

---

члан комисије

Проф др сц мед др Драган Машуловић  
интервентни радиолог

---