

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Наставно научног већа Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Наставно научног већа Факултета Медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, број 01-12526/3-2 од 27.11.2013 године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Мердина Маркишића под називом: „Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај“ у саставу:

- 1. Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник
- 2. Проф. др Мирко Росић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан
- 3. Проф. др Драган Павловић**, ванредни професор Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију, Универзитета у Београду, за ужу област Неурологија, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно научног већу факултета Медицинских наука у Крагујевцу следећи:

**ИЗВЕШТАЈ**

Кандидат **Мердин Маркишић**, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

**2.1. Кратка биографија кандидата**

Мердин Маркишић рођен је рођен је у Плаву 1968. године, Медицински факултет завршио је у Нишу 1997. године. Лекарски стаж је обавио у Дому здравља у Плаву након чега је положио државни испит. Специјализацију из Неурологије завршио је на Институту за Неурологију КЦ Србије у Београду 2004 године. Од тада ради као неуролог у Општој Болници Беране где је шефа одсека за Неурологију. Такође предаје неуропсихијатрију и анатомију у Средњој медицинској школи у Плаву. Изабран је за место асистента на Високој Медицинској школи у Беранама и то за предмете Геријатрија и Психијатрија. Диплому о завршеном усавршавању из клиничке електроенцефалографије стекао је у току 2006. године на Одсеку за Епилепсије и клиничку неурофизиологију Института за ментално здравље у Београду. Сертификат из Васкуларне ултрасонографије добио је од Центра за научна истраживања удружења за Васкуларну медицину Србије и Црне Горе у Крагујевцу.

Академске докторске студије уписује на Медицинском факултету у Крагујевцу из области Неуронаука где је и положио усмени докторски испит. Говори, чита и пише руски и енглески језик а служи се и немачким језиком. Први је аутор у једном, а коаутор још у два рада.

## **2.2. Назив теме, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „РЕЋИ ХУМОРАЛНИ ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ИСХЕМИЈСКИ МОЖДАНИ УДАР И ЊИХОВ ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ“

**Предмет:** Студија ће се бавити испитивањем утицаја ређих хуморалних фактора ризика на појаву исхемијског можданог удара и функционални исход после 3 и после 6 месеци од удара и њихов прогностички значај.

### **Хипотезе:**

1. Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са вишим нивоима витамина Б12 и Д3
2. Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са нижим нивоима хомоцистеина
3. Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са нормалним нивоима ТСХ и слободног тироксина и тријодтиронина
4. Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са нормалним параметрима: ТГ Ат, ТПО Ат, фибриноген, ЦРП, СЕ, фактор 8, Д-димер, мокраћна киселина.

## **2.3. Подобност кандидата**

Кандидат Мердин Маркишић је положио усмени докторски испит из изборног подручја Неуронауке, оценом седам. Објавио је један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

1. Markisic MS, Markisic MS, Markisic SB, Pavlovic DM. Recidivant neuroboreeliosis: case report. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2013;13(4):151-156. M52 1.5 бод

#### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Досадашња истраживања су показала да би супклинички хипертиреодизам могао бити фактор ризика за лош функционални исход после ИМУ као и да би он могао негативно утицати на друге факторе ризика као што је на пример липидни статус.

Однос депресије и можданог удара је бидирекциони јер је депресија и фактор ризика за настанак можданог удара док супкортикални инфаркти повећавају ризик од депресије. Депресија је повезана са лошом функционалном прогнозом. Показано је такође да примена витамина Б групе делује повољно на депресију код особа после можданог удара што показује могућу значајну међузависност ових фактора.

Витамини Б групе (фолна киселина, Б6 и Б12) снижавају ниво хомоцистеина што може повољно да утиче на превенцију можданог удара и у корелацији су са променама у можданој белој маси, али и да доводе до значајног смањења хроничних васкулних исхемијских промена беле масе мозга код болесника после можданог удара са тешком болешћу малих крвних судова мозга.

#### **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

##### **Циљеви:**

1. Испитати ређе (мање познате) васкулне факторе ризика акутног ИМУ као што су: ниво витамина Б12, витамина Д, калцијума, тиреоидних хормона (TSH, FT4, FT3) антитела на тирозин пероксидазу (TGO), антитиреоглобулинских антитела (TGA), фолне киселине, мокраћне киселине, фактора VIII, фибриногена, хомоцистеина као и Д-димера у серуму 3 до 6 месеци после ИМУ
2. Испитати честе васкулне факторе ризика за акутни ИМУ: гликемија, липидни статус, као и вредности артеријског крвног притиска на пријему и 3 до 6 месеци после ИМУ
3. Проценити функционални исход ИМУ после 3 и после 6 месеци скалама за мерење функционалне онеспособљености
4. Проценити когнитивни статус болесника после 3 и после 6 месеци од ИМУ скалама
5. Проценити неуролошки статус болесника после 3 и после 6 месеци од ИМУ

6. Проценити депресивност болесника после 3 и после 6 месеци од ИМУ Геријатријском скалом депресије
7. Корелисати мерене карактеристике тј. факторе ризика са мерама исхода
8. Корелација фактора ризика и исхода према типу ИМУ на лакунарни и територијални.

## **Значај**

### **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

У досадашњим истраживањима коришћени су многи инструменти у процени функционалног исхода можданог удара, когнитивних секвела и значаја васкулних фактора ризика у настајању ИМУ. Стандардни инструменти у досадашњим студијама можданог удара за процену функционалне неспособности су били модификована Ранкинова скала (Modified Rankin Scale), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) скала, а за степен зависности Бартелов индекс (Barthel Index). За рутински когнитивни скрининг обично се користио Mini Mental State Examination – (MMSE) тест уз меру фронталних функција као што је тест „Иди-не иди“.

Класични фактори ризика не могу да објасне појаву когнитивних сметњи и деменције после можданог удара. Као додатни фактори помињу се и фактор коагулације 8, фибриноген, Д-димер, анемија, фактори инфламације, природни антиоксиданти (мокраћна киселина) и друго.

Досадашње студије су се бавиле углавном улогом Б витамина и других фактора ризика у секундарној превенцији можданог удара, а не утицајем на функционални исход и мерама за његово побољшање.

### **2.7. Методе истраживања**

У ово истраживање, дизајнирано као неинтервентна клиничка проспективна студија, биће уврштено 100 болесника од акутног ИМУ који ће бити примљени на лечење у Болницу у Беранама. Биће искључени болесници са претходним можданим ударом и функционалном онеспособљеношћу било ког узрока. Болесници ће бити укључивани sukcesивно и испитани са применом описане методологије на пријему и после 3 и после 6 месеци од ИМУ.

Биће узети стандардизовна анамнеза, неуролошки преглед циљано на критичне функције које страдају у ИМУ. Неуролошки преглед ће бити обављен и у време тестирања болесника и после 3 и после 6 месеци после акутног ИМУ. Одређиваће се артеријски крвни притисак у време тестирања.

Сви испитаници ће бити подвргнути когнитивном тестирању са стандардним тестовима: Мини ментал тест - ММСЕ (Mini Mental State Examination – MMSE), Иди-не иди (Go/No-Go) тест као и процени депресивности помоћу Геријатријске скале

депресивности, верзија са 15 питања (Geriatric Depression Scale – GDS-15). MMSE и GDS-15 ће бити испитивани непосредно после ИМУ и после 3 и после 6 месеци.

Функционални статус после ИМУ биће спроведен уобичајеним тестовима са ову сврху: Бартелов индекс, Модификована Ранкинова скала можданог удара и NINHS скор, непосредно након ИМУ и после 3 и после 6 месеци.

Планира се испитивање фактора ризика за ИМУ и њихов утицај на функционални статус болесника у току пријема и после 3 и после 6 месеци после ИМУ. Одређиваће се: витамин Д, калцијум, витамин Б12, хомоцистеин, фолна киселина, тиреостимулишући хормон (TSH) и слободни тироксин (FT4) и тријодтиронин (FT3) стандардним методама, антитела на тиреоидеу (анти тиреоглобулинска антитела и антитела на тирозин пероксидазу), Ц реактивни протеин, фактор 8, фибриноген, седиментација еритроцита, Д димер, мокраћна киселина, уз рутинске хематолошке и биохемијске анализе.

### **Снага студије**

На основу датих параметара, вероватноће статистичке грешке првог типа од 0,05, жељене снаге студије од 80% добијена је потребна величина узорка од 48 испитаника, за примену т теста за два зависна узорка, и уз употребу програма Gpower.

### **Статистичка обрада података**

Добијени подаци биће представљени средњим вредностима и стандардним девијацијама код варијабли распоређених по типу нормалности, док ће оне које нису распоређене нормално бити представљене медијанама и интерквartilним разликама. Поређење средњих вредности у иницијалном мерењу између група, вршиће студентовим т-тестом за независне узорке уколико је распоред нормалан, односно Ман Витнијевим тестом уколико распоред није нормалан.

Поређење истих варијабли на почетку и на крају праћења вршиће се студентовим т-тестом за поновљена мерења, односно Вилкоксоним тестом где распоред није нормалан. За дефинисање предиктивних фактора биће коришћена униваријантна логистичка регресија као и мултиваријантна за варијабле које испуњавају критеријуме да уђу у њу.

Добијени резултати биће представљени табеларно и графички, статистичка обрада ће се вршити софтверским пакетом СПСС (верзија 18) на нивоу значајности  $p < 0,05$ . Карактеристике узорка биће обрађене дескриптивним статистичким параметрима - средња вредност, стандардна девијација. Разлике између група поредиће се т-тестом за независне узорке. За категоријалне варијабле користиће се  $\chi^2$  тест. Логистичка регресија би се користила за одређивање фактора- варијабли које се буду издвојиле као статистички

значајне те самим тим означиле као предиктори MetC, било из домена демографских, лабораторијских, антрополошких, или психијатријских клиничких скорова на скалама. Статистичке анализе биће рађене у програму SPSS for Windows Version 16.0. Вероватноћа за  $p < 0,05$  узимала би се као статистички значајна.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Наше испитивање треба да покаже значај ређе испитиваних васкулних фактора ризика за функционални исход болесника са ИМУ после 3 до 6 месеци, што је период када је акутна фаза ИМУ завршена и ради се о стабилној фази опоравка.

Очекује се да ће у студији болесници са патолошким резултатима односно нижим нивоима витамина B12 и D у крви, вишим нивоима хомоцистеина и ТСХ, изменама осталих испитиваних фактора, показати корелацију са тежим функционалним исходом према примењеним инструментима (Бартелов индекс, Ранкинов модификовани скор и NIHSS скор), код болесника са ИМУ. Такође се очекује да ће когнитивни статус мерен са MMSE бити бољи код болесника са вишим нивоима витамина B12 и D као и нижим нивоима хомоцистеина као и нормалним нивоима тиреоидних хормона и осталих испитиваних параметара. Биће направљена такође и подела према типу ИМУ на лакунарни и територијални као и страна-латерализација и артеријски мождани слив.

До сада су испитивани ређе одређивани фактори ризика за настајање можданог удара али недовољно њихов значај за потоњи опоравак односно функционални исход, емоционални и когнитивни статус што је циљ овог истраживања. До сада у доступној литератури нема истраживања које би исход ИМУ испитивало из свих наведених аспеката што наглашава значај и иновативност наше студије.

Добијени резултати ће бити од значаја у разврставању болесника, односно издвајању болесника за које је неопходна рана корекција наведених фактора ризика у циљу секундарне превенције можданог удара као и побољшања њиховог функционалног статуса. Такође ће ови резултати утицати и на позитивну праксу ране детекције наведених хуморалних фактора у циљу терапијске корекције односно потенцијално примарне превенције ИМУ.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

Ишемијски мождани удар (ИМУ) је друга по реду болест по морталитету у свету. Поред познатих васкулних фактора ризика постоје и ређе истраживани фактори као што су хиперхомоцистеинемија, дефицит витамина B12, дефицит витамина D3 и поремећај хормона тиреоидне жлезде, фактора инфламације, антиоксидантних фактора и фактора осам коагулације, али је њихов значај још увек недовољно испитан, нарочито у погледу њиховог утицаја на функционални исход ИМУ, његове когнитивне и емоционалне последице.

У наше истраживање, дизајнирано као неинтервентна клиничка проспективна студија биће укључено 100 новопримљених болесника са првим ИМУ. Болесници ће се испитати на пријему у болницу и потом ће бити испитани после 3 и после 6 месеци после можданог удара. Процењиваће се хуморални фактори: ниво витамина Б12, Д3 и хомоцистеина, слободног тироксина и тријодтиронина, остали наведени хуморални фактори, неуролошки статус семиквантитативном скалом и мере функционалног исхода: Бартелов индекс, модификовани Ранкинов скор, National Institutes of Health Stroke Scale или NIH Stroke Scale (NIHSS) као и когнитивни статус путем Мини Ментал теста (Mini Mental State Examination - MMSE), Теста фронталних функција „Иди-не иди“ као и Геријатријске скале депресивности.

На основу досадашњих студија, очекује се да ће поред класичних фактора ризика који ће бити узети у обзир, значајан допринос функционалном исходу дати и нивои Б12, Д3, хомоцистеин и тиреоидни хормони ,односно да ће се показати бољи исход код болесника са повољнијим нивоима ових фактора у крви, како у моторном, општеживотном тако и когнитивном и емоционалном аспекту.

## **2.10. Име ментора**

Драган Павловић, ванредни професор Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију Универзитета у Београду, предмет неурологија.

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина. Неурологија.

## **2.12. Научна област чланова комисије**

- 1. Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
- 2. Проф.др Мирко Ристић** редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,члан
- 3. Проф. др Драган Павловић**, ванредни професор Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију, Универзитета у Београду, за ужу област неурологија, члан

## **ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ**

1. Мердин Маркишић, испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од научног и практичног значаја, у идентификацији ређих васкулних фактора фактора ризика за исхемијски мождани удар (ИМУ) и помоћи предикцији функционалног исхода после 3 и после 6 месеци од можданог удара као и прогнози исхода, што ће помоћи како у дизајнирању стратегије превентивних мера (примарне и секундарне превенције можданог удара) тако и терапијских стратегија ради унапређења испода.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **Мердина Маркишића** под називом **„Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај“** и одобри њену израду.



## **ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ**

**1.** \_\_\_\_\_

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

**2.** \_\_\_\_\_

**2. Проф. др Мирко Росић**, редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологије

**3.** \_\_\_\_\_

**3.Проф. др Драган Павловић**, ванредни професор Факултета за специјалну едукацију и  
реhabилитацију, Универзитета у Београду, за ужу научну област Неурологија, члан

У Крагујевцу, 12.03.2014. год.