

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. ОДЛУКА НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА

Одлуком Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5389/3-2 од 28.05.2014. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Миодрага Илића, под називом:

„Значај вишеслојне компјутеризоване флебографије у дијагностици морфолошких промена цереброспиналног венског система код пацијената са мултиплом склерозом и цереброспиналном венском инсуфицијенцијом“

На основу одлуке Наставно-научног већа формирана је Комисија у саставу:

- Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор на Катедри за неурологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, председник
- Проф. др Драган Сагић, редовни професор на Катедри радиологије и кардиоваскуларне радиологије Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан
- Проф. др Ненад Илијевски, ванредни професор на катедри за хирургију Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан

**ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ДОКТОРСKE
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Кандидат др Миодраг Илић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 КРАТКА БИОГРАФИЈА КАНДИДАТА

Др Миодраг Илић рођен је у Никшићу 04.06.1963. године. Основну и средњу школу завршио у Ваљевоу, а Медицински факултет Универзитета у Београду, завршио је 1989. године са просечном оценом 9,03.

По завршеном лекарском стажу и положеном приправничком испиту, започео је рад на хируршком одељењу Опште Болнице у Ваљевоу. У истој болници је 1990. године започео специјализацију из опште хирургије, а специјалистчки испит положио 1995.

године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Субспецијализацију из васкуларне хирургије започео је 1996. у Београду и завшио је одбраном субспецијалистичког рада 1999.године, од када ради као општи и васкуларни хирург у Ваљеу. Шеф одсека за васкуларну хирургију постаје 2001. године, а две године касније и начелник хируршке службе. На том месту остаје до 2009. године када прелази на „ИКВБ Дедиње“ у Београду. На Клиници за васкуларну хирургију „ИКВБ Дедиње“ ради до данас као општи и васкуларни хирург.

Докторске академске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу уписао је 2008. године, а усмени докторски испит је положио 2011. године са оценом 10.

У току свог хируршког стажа више пута био на стручном усавршавању у Енглеској, Немачкој и САД и члан је домаћих и страних стручних удружења. Као аутор и коаутор објавио је више радова из хирургије и других области медицине. Говори енглески и немачки језик.

2.2 НАСЛОВ, ПРЕДМЕТ И ХИПОТЕЗЕ ДОКТОРСKE ТЕЗЕ

Наслов:

„Значај вишеслојне компјутеризоване флебографије у дијагностици морфолошких промена цереброспиналног венског система код пацијената са мултиплом склерозом и цереброспиналном венском инсуфицијенцијом“

Предмет:

Ова студија ће се бавити проблемом улоге вишеслојне компјутеризоване флебографије (ВСКФ) у дијагностици екстралуминалних морфолошких промена у цереброспиналном венском систему код пацијената са мултиплом склерозом (МС) и хроничном цереброспиналном венском инсуфицијенцијом (ХЦСВИ). Дијагноза ХЦСВИ је постављена по Замбонијевим критеријумима, коришћењем ехо колор Доплер сонографије (ЕКДС), а пацијенти са МС дијагностиковани по МекДоналдсовим критеријумима . Упориште у решавању овог сложеног студијског проблема, наћи ће се у ретроспективној опсервациој студији случај-контрола морфолошких промена вена код пацијената са ХЦСВИ и МС у односу на пацијенте са каротидном болешћу (КБ) који су обавили преглед ЕКДС и ВСКФ. Пацијенти ће бити упарени (мечовани) по полу. Код пацијената ће бити испитана следећа морфолошка обележја: присуство/одсуство стенозе интерне југуларне вене, стеноза азигосне вене, компресија процесуса трансверзуса, компресије каротидног булбуса, компресија на нивоу горње апертуре торакса, присуство рефлукса интерне југуларне или вертебралне вене, присуство/одсуство инвертованих валвула, присуство/одсуство мембрана, мрежастих структура и септа на вези интерне југуларне вене са брахиоцефаличном венком, као и страна (лево или десно) где се морфолошке промене налазе. Такође ће бити евидентирани пол и старост пацијента.

Хипотезе:

- Постоји разлика у екстралуминалној морфологији цереброспиналног венског система између пацијената са ХЦСВИ и МС у односу на пацијенте са каротидном болешћу.
- Постоји разлика у интралуминалној морфологији цереброспиналног венског система између пацијената са ХЦСВИ и МС у односу на пацијенте са каротидном болешћу.

2.3 ПОДОБНОСТ КАНДИДАТА

Кандидат Миодраг Илић је као први аутор објавио рад у целини у научном часопису са рецензијом, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- **Пић М, Tanasković S, Pijevski N, Radak Đ.** Akutni reverzibilni ishemijski neurološki deficit izazvan kinkingom unutrašnje karotidne arterije – prikaz bolesnika. **Srp Arh Celok Lek** 2011;139(1-2):92-94. **M23** - 3 бода.

2.4. ПРЕГЛЕД СТАЊА У ПОДРУЧЈУ ИСПИТИВАЊА

Мултипла склероза је аутоимуно, инфламаторно и дегенеративно обољење ЦНС-а, које карактерише фокална демиелинизација у белој маси. У последњих неколико година појавила се хипотеза о ХЦСВИ, као могућем узроку настанка МС, што је довело до покушаја лечења ове болести ендоваскуларним техникама. ХЦСВИ је стање које су дефинисали Замбони и сарадници и карактеришу га вишеструке промене на екстракранијалном венском систему главе и врата. Описане промене су опструкције и стенозе на унутрашњој југуларној вени и азигосној вени уз развој колатералне венске циркулације, а то доводи до хроничног поремећаја венске дренаже мозга.

Међутим, чињенице о значају ХЦСВИ и могућим позитивним ефектима ПТА југуларних вена код МС пацијената су контроверзне. Још увек нема довољно доказа да постоји веза између ХЦСВИ и развоја МС.

У Европи су објављене две проспективне студије које потпуно поништавају концепт ХЦСВИ и везу са МС. У Институту за кардиваскуларне болести Дедиње спроведена је једина проспективна студија код нас, чији прелиминарни резултати показују да треба подстицати неинвазивне методе у расветљавању могуће везе између ХЦСВИ и МС. И најмањи допринос у разјашњењу ове дилеме је од огромног стручног и научног значаја!

2.5 ЗНАЧАЈ И ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА СА СТАНОВИШТА АКТУЕЛНОСТИ У ОДРЕЂЕНОЈ НАУЧНОЈ ОБЛАСТИ

Циљеви:

- Циљ ове студије је да процени значај ВСКФ у дефинисању потенцијалних морфолошких промена у цереброспиналном венском систему код пацијената са ХЦСВИ и МС у односу на пацијенте са каротидном болешћу.

Значај:

Увођење било које нове дијагностичко процедуре у медицини има велики значај, посебно уколико је она битно различита од актуелних, добро уходаних поступака лечења! Уколико се ради о високо софистицираној опреми и скупим техникама, што је овде случај, проблем постаје изразито актуелан! Наиме, ради се о дијагностици ХЦСВИ и потенцијалном лечењу тешке болести, као што је МС, за које се у скромним материјалним условима нашег здравства, већ издвајају значајна средства! Увођење и спровођење нове, скупе и технички захтевне процедуре мора бити квалитетно научно засновано, јер се њоме могу додатно оптеретити постојећи малобројни васкуларни центри и недвосмислено смањити могућност за лечење многобројних пацијената који болују од атеросклерозе. Зато ће ова студија представљати значајан допринос у рационализацији и објективизацији даљег третмана пацијената са ХЦСВИ и МС.

2.6. ВЕЗА СА ДОСАДАШЊИМ ИСТРАЖИВАЊИМА

Тренутно нема објављених студија које говоре о МСЦТ флебографији као методу за анализу венског система главе и врата, било код пацијената са МС-ом или код оних са каротидном болести. До сада су овај венски систем и његове промене били описивани ЕКДС-ом, НМР-ом и конвенционалном флебографијом. Истраживачи који се баве везом ХЦСВИ-а и МС-а, користећи ове методе, подељени су у својим ставовима. Прва група разматра претпоставку да ХЦСВИ представља значајан фактор у развоју МС-а, те да се рашавањем ХЦСВИ може лечити МС. Друга група истраживача у потпуности негира овакву претпоставку.

Из тог разлога МСЦТ флебографија венског система главе и врата осветљава овај проблем из новог и различитог угла доносећи нова сазнања која ће имати вишеструки допринос на пољу морфологије, анатомије и хемодинамике овог венског система. Наравно, битан допринос биће, ако МСЦТ флебографија помогне у доказивању постојања или непостојања везе ХЦСВИ-а и МС-а. Ово би у том случају, потенцијално могао бити важан фактор у делимичном разјашњењу патогенезе, а сходно томе можда и лечењу ове тешке болести.

2.7. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

A. ВРСТА СТУДИЈЕ

Студија ће се спровести као ретроспективна опсервациона студија случај-контрола морфолошких промена вена код пацијената са ХЦСВИ и МС у односу на пацијенте са каротидном болешћу који су обавили преглед ЕКДС и ВСКФ у периоду од 2009. до 2013. године на Институту за кардиоваскуларну хирургију – Дедиње - Београд. Пацијенти ће бити упарени (мечовани) по полу. За студију ће бити тражено одобрење Етичког одбора Института за кардиоваскуларну хирургију – Дедиње – Београд.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

У испитиваној групи налазиће се пацијенти којима је методом ЕКДС постављена дијагноза ХЦСВИ, као и присуство два или више од пет индикатора дефинисаних према Замбонијевој процедури, са потврђеном дијагнозом МС по МекДоналдсовим критеријумима, док ће се у контролној групи налазити пацијенти са каротидном болешћу (КБ).

В. УЗОРКОВАЊЕ

Критеријуми за укључивање пацијената у истраживање

У студију ће бити укључени пацијенти:

- Оба пола, старости од 18-75 година,
- са доказаном МС и ХЦСВИ или пацијенти са КБ
- који су дали свој писани пристанак за преглед са ЕКДС и ВСКФ.
-

Критеријуми за неукључивање пацијената у студију

У студију неће бити укључени пацијенти:

- са ХЦСВИ чији узрок лежи у присуству значајног коморбидитета (неоплазије, интракранијалне анеуризме и слично).

Г. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Исходна варијабла у студији је категоријска варијабла модалитета обољења (МС и ХЦСВИ, односно КБ), док је испитивани исход присуство МС и ХЦСВИ. Објашњавајуће категоријске варијабле су присуство/одсуство стенозе интерне југуларне вене, стеноза азигосне вене, компресија процесуса трансверзуса, компресије каротидног булбуса, компресија на нивоу горње апертуре торакса, присуство рефлука интерне југуларне или вертебралне вене, присуство/одсуство инвертованих валвула, присуство/одсуство мембрана, мрежастих структура и септа на вези интерне југуларне вене са брахиоцефаличном венном, као и страна (лево или десно) где се морфолошке промене налазе. Такође ће бити евидентирани пол и старост пацијента.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

За израчунавање минимално потребног броја пацијената („sample size“), узели смо у обзир пропорције настанка интралуминалних, односно екстралуминалних морфолошких промена у цереброспиналном венском систему. По другим студијским подацима, у групи пацијената са МС и цереброспиналном венском инсуфицијенцијом, пропорција екстралуминалних или интралуминалних промена износила је 0.60, док је код пацијената са КБ у нашој пилот анализи ова пропорција износила 0.24. Методом студент те-теста за анализу разлика између пропорција за мале независне узорке, и предвиђену минималну разлику између пропорција од 0.36, уз максималну грешку првог реда од 0.05 и минималну снагу снагу студије од 0.8, односно максималну грешку другог реда од 0.2, утврђени „sample size“ износи 38 пацијената по групи. За утврђивање „sample size“ и снаге студије коришћен је статистички пакет „MedCalc 11.2“.

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Сви подаци у истраживању, биће описани одговарајућим дескриптивним статистичким методама. Дистрибуција по модалитетима категоријских варијабли биће приказана фреквенцијом, али и одговарајућом пропорцијом. Варирање скупа података биће приказано стандардном девијацијом за пропорцију. Од метода инференцијалне статистике биће примењен студент те-тест за утврђивање разлика између пропорција за мале независне узорке, као и Хи-квадрат тест и Фишеров тест тачне вероватноће. Прихваћени ниво статистичке значајности биће 0.05. За обраду података користиће се статистички пакет „MedCalc 11.2“ (Белгија), као и пакет за социјална статистичка истраживања „SPSS 18“ (Чикаго, Илиноис).

2.8 ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И ЗНАЧАЈ СТУДИЈЕ

Претпостављена васкуларна теорија патогенезе МС и цереброспиналне венске инсуфицијенције предмет је бројних критика, па је у савременим студијским извештајима често и оспоравана. Међутим, неопходан је критичнији осврт који подразумева постављање нових морфолошких критеријума, поред хемодинамских Замбонијевих, за адекватнију процену улоге поремећаја церебралног венског система у патогенези ХЦСВИ и МС. Разлог за ово је и чињеница да досадашњи хируршки покушаји лечења одговарајућим ендоваскуларним третманима пацијената са МС и ХЦСВИ, нису дали очекиване позитивне резултате. Резултати наше студије показале да ли поред чешћег присуства интралуминалних морфолошких промена вратних вена, постоје и чешће екстралуминалне морфолошке промене код пацијената са ХЦСВИ и МС, у односу на пацијенте са КБ. ВСКФ има предност у односу на ехо колор Доплер сонографију у визуелизацији и дијагностици, посебно екстралуминалних морфолошких промена вратних вена код пацијената са ХЦСВИ и МС. Наша студија ће дефинисати, додатне дијагностичке морфолошке критеријуме за идентификацију пацијената са МС и ХЦСВИ, који имају унутрашње промене на вратним венама, и којима ендоваскуларни третман потенцијално може да буде од користи. Пацијенти са екстралуминалним морфолошким променама вратних вена, који имају ХЦСВИ и МС, не припадају групи пацијената којима је индикована хируршка корекција ХЦСВИ ендоваскуларним третманима вратних вена.

2.9 ОКВИРНИ САДРЖАЈ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Многобројне су контраверзе у вези са улогом ХЦСВИ у патогенези МС. Методом ВСКФ може се истражити присуство, како интралуминалних, тако и екстралуминалних морфолошких промена цереброспиналног венског система код болесника са ХЦСВИ и МС. Спровешће се ретроспективна, опсервациона студија случај-контрола, морфолошких промена вратних вена код пацијената са ХЦСВИ и МС у односу на пацијенте са каротидном болешћу, који су обавили преглед ЕКДС и ВСКФ у периоду од 2009. до 2013. године на Институту за кардиоваскуларну хирургију – Дедиње, Београд. У испитиваној групи налазиће се пацијенти којима је методом ехо колор Доплер сонографијом постављена дијагноза ХЦСВИ према Замбонијевим критеријумима са потврђеном дијагнозом МС по МекДоналдсовим критеријумима, док ће се у контролној групи налазити пацијенти са КБ. Студија ће омогућити процену да ли поред чешћег присуства интралуминалних морфолошких промена вратних вена, постоје и чешће екстралуминалне морфолошке промене код пацијената са ХЦСВИ и МС, у односу на пацијенте са КБ. ВСКФ има предност у односу на ехо колор Доплер сонографију у визуелизацији и дијагностици, посебно екстралуминалних морфолошких промена венског система врата код пацијената са ХЦСВИ и МС.

2.10. ИМЕ МЕНТОРА

Тончев Славчо, доцент на Катедри за хирургију Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, доктор медицинских наука за ужу научну област клиничка и експериментална хирургија, специјалиста опште и васкуларне хирургије.

2.11. УЖА ОБЛАСТ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Клиничка и експериментална хирургија.

2.12 НАУЧНА ОБЛАСТ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор на Катедри за неурологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, председник
2. Проф. др Драган Сагић, редовни професор на Катедри радиологије и кардиоваскуларне кардиологије Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан
3. Проф. др Ненад Илијевски, ванредни професор на катедри за хирургију Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, др Миодраг Илић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Миодрага Илића бити од научног значаја и примењива у пракси где би могла пружити квалитативно и квалитативно нови увид у процени вишеслојне компјутеризоване флебографије у процени морфолошких и анатомских промена у цереброспиналном венском систему код пацијената са мултиплом склерозом и хроничном цереброспиналном венском инсуфицијенцијом.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву докторске теме кандидата др Миодрага Илића под називом **„Значај вишеслојне компјутеризоване флебографије у дијагностици морфолошких промена цереброспиналног венског система код пацијената са мултиплом склерозом и цереброспиналном венском инсуфицијенцијом“**.

Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор на Катедри за неурологију Факултета медицинских наука у Крагујевцу, председник

Проф. др Драган Сагић, редовни професор на Катедри радиологије и кардиоваскуларне радиологије Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан

Проф. др Ненад Илијевски, ванредни професор на катедри за хирургију Медицинског факултета Универзитета у Београду, члан

У Крагујевцу, 23.06.2014.