

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-9271/3-5 од 15.12.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Мирослава Радомировића, под називом:

„Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга”

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Гордана Тончев**, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија
- 3. проф. др Даница Грујичић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија.

2.1 Кратка биографија кандидата

Мр. сци. мед. др Мирослав Г. Радомировић рођен је 25.03.1965. године у Зубином Потоку. Средњу медицинску школу завршио је у Крагујевцу са одличним успехом. Студије опште медицине завршио је 11.1.1991. године на Медицинском факултету Универзитета у Приштини. Након обављеног приправничког стажа и положеног стручног испита засновао је радни однос у Здравственом Центру у Косовској Митровици. Специјалистичке студије из Неурологије започео је 1995. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду - Институту за Неурологију, а завршио у року, 1999. године. На Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици је 2007. године одбранио магистарски рад и стекао звање Магистра медицинских наука. После завршетка специјалистичких стидија ради на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог Центра у Косовској Митровици као специјалиста Неуролог и шеф службе Неурологије при овом одељењу.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга”

Предмет: Ова докторска теза представља студију типа случај-контрола која се бави анализом фактора ризика за смртни исход код пацијената са акутним инфарктом мозга. Случајеви су хоспитализовани пацијенти са акутним инфарктом мозга који умру у току првих 30 дана од настанка инфаркта, а контролна група су хоспитализовани пацијенти који преживе првих 30 дана од настанка инфаркта. Студија ће испитати разлике у карактеристикама болесника ових двају група, и идентификовати оне карактеристике (факторе) који доприносе смртном исходу.

Хипотезе:

- Постоји значајна веза између појединих клиничких и лабораторијских карактеристика пацијената са акутним инфарктом мозга и смртног исхода у првих 30 дана;
- Пораст концентрације кортизола у ликвору изнад “праговних” вредности код пацијената са инфарктом мозга је значајан фактор ризика за смртни исход, и корелира са обимом инфарктне зоне и индексом липидне пероксидације;

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио најмање један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Радомировић М. Приступ болеснику са церебро-васкуларним инсултом непосредно пре и после НАТО бомбардовања. Praxis medica 2008; 36(1-2): 51-54. (Часопис има рецензије, није категорисан)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Инфаркт мозга или апоплексија исхемијског типа спада у жаришна васкуларна оштећења ЦНС-а, а настаје због оклузије (тромбом или емболусом) можданог артеријског крвног суда. Тако настаје прекид циркулације крви у подручју васкуларизације т.ј. напајања крвљу том артеријом. Учесталост можданих инфаркта у савременој цивилизацији, дакле и на почетку 21. века је изузетно висока. Преваленција акутних цереброваскуларних болести (ЦВБ) је између 400 и 600, а годишња инциденца је између 100 и 200 на 100.000 становника.

После оклузије можданог крвног суда у зони исхемије и зони рецикулације (пенумбра) појединачно неурони трпе бројне метаболичке промене – познато је у данашњој неуронауци. Наведене промене убрзо по инфаркту доводе до исцрпљења адаптивних резерви ћелија, њиховог оштећења и смрти. Губитак целуларне функције код инфаркта мозга не доводи увек до губитка структуралног интегритета, већ и до иреверзибилних грешки у синаптичкој трансмисији. Тако живи, неоштећени неурони, започињу процес биохемијског и функционалног опоравка који зависи од њихове пластичности.

Један од могућих одбрамбених механизма који се покреће у акутном цереброваскуларном инсулту је и повећање секреције глукокортикоидних хормона, јер акутни цереброваскуларни инсулт поред локалног исхемијског оштећења централног нервног система, подразумева и системске промене које представљају одговор организма на стрес (акутни инфаркт). Постоји могућност да гликокортикоиди имају функцију и чистача слободних радикала и тиме побољшавају преживљавање ћелије. Гликокортикоиди инхибирају настајање, ослобађање или дејство многих медијатора који доводе до оштећења ендотела крвних судова и настанка едема.

На смртни исход у првих 30 дана од настанка инфаркта мозга може утицати велики број фактора: имунолошки статус пацијента, квалитет неге, примена антибиотика, примена кортикостероида, величина инфаркта, конкомитантне болести пацијента, претходна хронична терапија пацијента, телесна тежина и др. У овој докторској тези ће се испитати релативни значај ових, и других фактора за настанак смртног исхода.

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

Циљеви. Ова докторска теза има следеће циљеве:

1. Утврдити факторе ризика који су самостално или у интеракцији повезани са смртним исходом у првих 30 дана од настанка инфаркта мозга;
2. Утврдити јачину везе између фактора ризика и смртног исхода у првих 30 дана од настанка инфаркта мозга;
3. Утврђивање сензитивности и специфичности више „праговних“ концентрација кортизола у ликвору у прогнози смртног исхода
4. Утврђивање корелације обима зоне инфаркта и индекса липидне пероксидације са концентрацијом кортизола у ликвору;

Значај. Резултати ове студије имаће практични значај за неурологе јер им могу помоћи да креирају стратегију спровођења мера у превенцији смртног исхода у првих 30 дана после настанка инфаркта мозга. Стратегија превентивних мера подразумева квалитетну едукацију неуролога, водиче добре клиничке праксе, додатни тренинг особља, повећање надзора и комуникације као и повећање броја особља. Поменуте мере ће добити боље утемељење са резултатима ове докторске тезе.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

На смртни исход у првих 30 дана од настанка инфаркта мозга може утицати велики број фактора: старост пацијента, пол, имунолошки статус пацијента, квалитет неге, примена антибиотика, примена кортикостероида, величина инфаркта, конкомитантне болести пацијента, претходна хронична терапија пацијента, телесна тежина и др. Велики број студија се и до сада бавио анализом фактора ризика, али су њихови резултати углавном неконзистентни, понекада и противречни, посебно у погледу вредности кортизола у ликвору. У овој докторској тези ће се испитати релативни значај ових, и других фактора за настанак смртног исхода.

2.7 Методе истраживања

Дизајн студије и популација

Истраживање ће бити реализовано по типу опсервационе студије случај-контрола („case/control study“ у англосаксонској литератури). Спровешће се на болнички леченим пацијентима са инфарктом мозга на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог центра у Косовској Митровици, у периоду 2008-2011 године.

Протокол и концепција истраживаних група

Групу случајева (група А) чиниће пацијенти који су умрли због инфаркта мозга у првих 30 дана од настанка инфаркта. Регистроваће се све варијабле потенцијално значајне за смртни исход (време јављања на хоспитални третман, коришћена терапија, дужина лечења, анатомска локализација инфарктне лезије на основу имиџинг прегледа, васкуларна локализација инфарктне лезије, величина инфарктног подручја, све болести и фактори ризика од значаја за ову проблематику, секундарне компликације у току лечења: пнеумонија, инфекције уринарног тракта и др.)

Контролну групу (група Б) чиниће двоструко више пацијената који су преживели првих 30 дана од настанка инфаркта и који су отпуштени на даље кућно лечење, а имају сличне одређене карактеристике са пацијентима истраживачке групе (истог су пола, приближне старости, као и степена неуролошког дефицита).

Хематолошка и биохемијска испитивања (серума и ликвора) биће вршена у лабораторији Здравственог центра Косовска Митровица и на Институту за биохемију и физиологију Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици. Болесницима обе истраживане групе биће урађен клинички преглед при пријему на лечење у болницу и током лечења једном недељно. Резултати ће се уносити у тест листе за сваког болесника посебно. Свим испитаницима (Групе А и Групе Б) биће урађен ЦТ (компјутеризована томографија) ендокранијума између 24 и 72 сата после пријема на болничко лечење, и узет узорак ликвора једном у току хоспитализације.

Протокол биохемијских истраживања у ликвору

Ликвор ће се узимати лумбалном пункцијом свим болесницима групе А и групе Б на болничком лечење у укупној количини од 5 мл. Четири милилитра ликвора биће подељено у две порције од по 2 мл од којих ће 2 мл бити прегледани у лабораторији Здравственог центра Косовска Митровица цитолошки и тзв. општи преглед на албумине и глукозу. Два милилитра ликвора биће прегледана у лабораторији Института за биохемију и Института за физиологију Медицинског факултета и то: квантитативни преглед глукозе и албумина и липидне пероксидације – биће урађен индекс липидне пероксидације, којим се мери активност ензима каталазе и супероксид-дисмутазе у ликвору, апликацијом конкретне ензимског теста. Један милилитар ликвора биће замрзнут на -40 до -70°C и чуван док се не прикупе сви узорци ликвора од испитаника истраживаних група А и Б. У свим овим узорцима ликвора биће у лабораторији Института за биохемију и физиологију Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици, урађен ниво – концентрација кортизола по методи хемилуминисенције. Концентрација кортизола

биће одређена биохемијски и у серуму свих испитаника у првој и другој динамичкој тачки истраживања. Индекс искоришћавања глукозе одређиваће се по Мршуља индексу:

$$\frac{\text{Гликемија} - \text{Гликорахија}}{\text{Гликемија}} * 100$$

Статистичке методе обраде добијених резултата у истраживању

Добијени подаци ће бити:

- Груписани и табелирани за сваки демографски, клинички и биохемијски параметар;
- Извршиће се и крос-табулациона анализа између појединих диференцијалних карактеристика и варијабли у испитиваним групама болесника.
- Прорачунаће се распоред релативних фреквенција и аритметичка средња вредност и стандардна грешка.
- За тестирање статистичке значајности у величини фреквенције и нивоа испитиваних обележја и проверу хипотезе истраживања користиће се следеће статистичке процедуре: *Пеарсон*-ов χ^2 -тест и *Фишер*-ов тест стварне вероватноће за категоријске варијабле, *Студент*-ов *t*-тест за статистичку значајност разлика код малих узорака, када су варијабле континуалне. Помоћу бинарне логистичке регресије утврдиће се значај појединих фактора ризика, када они заједнички и самостално делују. У процесу тестирања хипотезе за ниво статистичке значајности (α) узете се 0,05. За приказ ће се користити и графичке статистичке методе.

Ради одређивања „праговних“ вредности концентрације кортизола у серуму за предвиђање смртог исхода, биће урађена крива оператор-пријемник (РОК крива – Receiver Operator Curve) за концентрацију кортизола у ликвору болесника са акутним инфарктом мозга.

Одређивање величине групе

Величина групе се одређује на основу:

1. вероватноће грешке типа 1 ($\alpha = 0,05$)
2. снага студије 0,8 а вјероватноћа грешке типа 2 ($\beta = 0,2$)
3. однос броја испитаника по групама 1:2 у корист контрола
4. очекивана разлика у учесталости конкомитантних хроничних обољења као једног од главних фактора ризика од 23% (П1 – за групу случајева 0,43 а П2 – за контроле 0,20). Према програму **G*Power 3.1.2** на основу претходних параметара за снагу студије од 0,8 потребно је 49 пацијената у групи случајева и 98 пацијената у групи контрола.

Етичка питања

Докторант треба да обезбеди позитивну одлуку Етичког одбора Здравственог Центра у Косовској Митровици.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска теза ће имати следеће очекиване резултате :

Поједини фактори ризика ће се показати значајним у настанку смртог исхода у првих 30 дана од настанка инфаркта мозга, као што су старост, телесна тежина, претходна терапија, конкомитантне болести, ниво кортизола у ликвору, квалитет неге

и др. Такође ће се показати значај интеракција појединих фактора за настанак смртог исхода.

Резултати ове студије имаће практични значај за неурологе јер им могу помоћи да креирају стратегију корективних мера у превенцији смртог исхода код инфаркта мозга, да утичу на смањење морбидитета и mortalитета и да постигну високе стандарде сигурности у лечењу ових болесника.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Акутни инфаркт мозга или апоплексија исхемијског типа спада у жаришна васкуларна оштећења ЦНС-а, а настаје због оклузије (тромбом или емболусом) мождане артерије. Истраживање ће бити реализовано као студија случај-контрола („case-control study“ у англосаксонској литератури). Групу случајева (група А) чиниће хоспитализовани пацијенти са инфарктом мозга који су умрли у првих 30 дана. Контролну или групу Б чиниће двоструко више пацијената који су преживели, а имају компарабилне карактеристике са пацијентима из групе случајева (истог су пола, приближне старости и са истим степеном неуролошког дефицита). Болесници из обе студијске групе при пријему на лечење биће подвргнути клиничком прегледу, ЦТ-у (компјутеризована томографија) ендокранијума и лумбалној пункцији, а ликвор ће затим бити прегледан биохемијски и цитолошки. Очекује се разлика у учесталости појединих фактора између групе случајева и групе контрола. Такође се очекује значајан пораст концентрације кортизола у ликвору болесника обе групе, а посебно групи случајева. Студија ће испитати разлике у карактеристикама болесника ових двају група, и идентификовати оне карактеристике (факторе) који доприносе смртном исходу.

2.10 Научна област дисертације

Медицина. Ужа област неурологија.

2.11 Научна област чланова комисије

1. проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

2. проф. др Гордана Тончев, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија

3. проф. др Даница Грујичић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија.

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на магистарским студијама и публикованих радова, др Мирослав Радомировић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују фактори ризика за смртни исход у првих 30 дана по настанку инфаркта мозга.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Мирослава Радомировића бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледа утицај појединих фактора на исход лечења инфаркта мозга у првих 30 дана.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др **Мирослава Радомировића** под називом „**Анализа фактора ризика за смртни исход код пацијената са инфарктом мозга.**” и одобри њену израду.

проф. др Слободан Јанковић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

проф. др Гордана Тончев, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија

проф. др Даница Грујичић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Хирургија

У Крагујевцу, 27.12.2010.

