

**Медицински факултет
Универзитет у Крагујевцу
Крагујевац**

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, од 07.10.2009. године бр. 01-6024/3-3 именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације мр сци мед др Мирослава Радомировића, под називом:

„ЗНАЧАЈ НИВОА КОРТИЗОЛА У ЛИКВОРУ ЗА ПРОГНОЗУ И ИСХОД АКУТНОГ ИНФАРКТА МОЗГА“

На основу препоруке Изборног већа, комисија у саставу:

1. Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, председник
2. Проф. др Даница Грујичић, члан
3. Проф. др Гордана Тончев, члан

подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I. Биографски подаци

Кандидат мр сци мед др Мирослав Радомировић, испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету (члан 57) и Статутом Медицинског факултета (члан 122) за израду докторске дисертације.

A. Лични подаци

Мр. сци. мед. Др Мирослав Г. Радомировић рођен је 25.03.1965. године у Зубином Потоку. Основно образовање стекао је у свом месту. Средњу медицинску школу завршио је у Крагујевцу са одличним успехом, а за остварен успех током школовања добио је бројне похвале и награде. Студије опште медицине завршио је 11.01.1991. 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.

Постдипломенске студије уписао је школске 2004/2005. године на Медицинском факултету Универзитета у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици, где је 2007. године одбранио магистарски рад и стекао звање Магистра медицинских наука. У току 2005. године био је на шестомесечном стручном усавршавању на Институту за Неурологију КСЦ -

Београд из области Неурофизиологије (Електроминеурографија), које је са успехом завршио. Након окончања специјалистичких стидија ради на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог Центра у Косовској Митровици као специјалиста Неуролог и шеф службе Неурологије при овом одељењу. Ожењен је и има двоје деце.

Б. Научно истраживачки рад

Научно истраживачки рад др Мирослава Радомировића огледа се у учешћу у истраживањима и публикавању радова у домаћим часописима и зборницима радова.

В. Списак радова

1. **Радомировић М.** Приступ болеснику са церебро-васкуларним инсултом непосредно пре и после НАТО бомбардовања. *Praxis medica* 2008, 36(1-2), 51-54.
2. Кривокапић М, **Радомировић М**, Ненадовић Н, Краковић Ј, Марјановић Ј, Премовић И, Ненадовић М. Дистрибуција реакција на тежак стрес према полу и животној доби. Развој и стандардизација у психологији (књига резимеа), 56. Научно-стручни скуп психолога Србије, Копаоник 4-7. јун 2008.
3. Ненадовић М, Кривокапић М, Милосављевић И, Грбић С, **Радомировић М**, Краковић Ј, Марјановић Ј, Ненадовић Н. Дужина хоспиталног лечења болесника са клиничком феноменологијом дисоцијативних поремећаја и поремећаја прилагођавања. 56. Научно-стручни скуп психолога Србије, Копаоник 4-7. јун 2008.
4. Кривокапић М, Ненадовић Н, **Радомировић М**, Милосављевић И, Краковић Ј, грбић С, Марјановић Ј, Вашчић М, Ненадовић М. Хоспитално лечени из „Грачаничке енклаве“ са дијагнозом посттрауматски стресни поремећај након 17-о мартовских догађаја на Косову 2004. године. 56. Научно-стручни скуп психолога Србије, Копаоник 4-7. јун 2008.

II. Подаци о предложеној теми

Инфаркт мозга или мождани удар исхемијског типа спада у жаришна васкуларна оштећења ЦНС-а, а настаје због оклузије (тромбом или емболусом) можданог артеријског крвног суда.

Учесталост можданих инфаркта у савременој цивилизацији је изузетно висока. Након оклузије можданог крвног суда у зони исхемије и зони рециркулације (пенумбра) неурони трпе молекуларне промене. Те 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 поремећаја у синаптичкој трансмисији. Након инфаркта 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 повећање секреције глукокортикоидних хормона, зато што акутни цереброваскуларни инсулт поред локалног исхемијског оштећења централног нервног система, подразумева и системске промене које представљају одговор организма на стрес. Врло је вероватно да ослобођени гликокортикоидни хормони могу имати и функцију чистача слободних радикала, чији је резултат смањено оштећење неурона и боље преживљавање ћелија. Осим тога, познато је да гликокортикоидни хормони инхибирају настајање, ослобађање или дејство многих медијатора који доводе до оштећења ендотела крвних судова и настанка едема.

Циљеви и хипотезе

Циљ ове студије је да истражи динамику промена концентрације кортизола и биохемијских маркера липидне пероксидације ради ближег разумевања патолошких механизма који су укључени у оштећење неурона код болесника са акутним инфарктом мозга.

Дефинисани главни циљеви студије су:

1. Одредити концентрацију кортизола у ликвору испитаника,
2. Одредити параметре (индекс) липидне пероксидације као индикатора слободних радикала и убрзане смрти неурона у ликвору испитаника,
3. Одредити обим зоне инфаркта.

Кандидат је дефинисао следеће хипотезе везане за специфичне циљеве истраживања:

1. „Енормни пораст концентрације кортизола у ликвору после акутног инфаркта мозга је директно индиректни поуздани знак пада одбрамбених метаболичких механизма у самом метаболизму неурона погођених исхемијом,
2. Постоји корелација између концентрације кортизола у ликвору са запреминском величином инфарктног подручја и околне зоне пенумбре,
3. Постоји корелација између концентрације кортизола у ликвору и коначног клиничког исхода инфаркта мозга,
4. Постоји корелација индекса липидне пероксидације са порастом нивоа кортизола у ликвору у првим сатима акутног инфаркта мозга,
5. Индекс искоришћавања глукозе и индекс липидне пероксидације су обрнуто пропорционални нивоу кортизола у ликвору испитаника,
6. Висок ниво глукокортикоида у ликвору болесника са акутним инфарктом мозга има поуздану прогностичку вредност за обим трајног неуролошког дефицита.“

Примедбе Комисије на хипотезе планираног истраживања:

1. С обзиром на то да је кортизол хормон који се лучи у системском одговору на дејство било ког стресора, није јасно шта Кандидат подразумева кад тврди да је „пораст концентрације кортизола у ликвору после акутног инфаркта мозга директно индиректни поуздани знак пада одбрамбених метаболичких механизма у самом метаболизму неурона погођених исхемијом“. Свакако да и непрецизна формулација „директно индиректни поуздани знак“ отежава разумевање прве хипотезе истраживања.
2. Кандидат сматра да постоји корелација између концентрације кортизола у ликвору и коначног клиничког исхода инфаркта мозга. Са повећањем концентрације кортизола (која прати повећање запремине можданог ткива захваћеног исхемијом) може се очекивати да ће до одређеног степена исход бити позитиван, а надаље неповољан по пацијента. Поред запремине захваћеног ткива, сматрамо да је за исход болести важна и да се мора узети у обзир и локализација инфаркта.

Материјал и метод

Истраживање у оквиру ове студије ће се спроводи на болнички леченим пацијентима на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог центра у Косовској Митровици.

Кандидат је на следећи начин дефинисао методологију планираног истраживања:

„Студија у оквиру овог пројекта је планирана као натуралистичка у којој ће се пратити природни ток јер се у различитим временским периодима посматра – истражује иста група пацијената.

Предложено истраживање је дакле, натуралистичка студија, а има квалитете клиничке и биолошке студије.

За постизање циља овог истраживачког пројекта формираће се две испитиване групе болесника које ће бити једна другој и контрола. Спровешће се методолошка експлорација у обе истраживане групе болесника коришћењем следећа два истраживачка метода:

- а) Методе клиничког и лабораторијског прегледа;
- б) Методе статистичке обраде добијених података и резултата.

Протокол и концепција истраживаних група

Истраживање ће бити спроведено на болнички леченим пацијентима на Неуропсихијатријском одељењу Здравственог центра у Косовској Митровици. Обе истраживане групе (Група А и Група Б) ће бити формиране са по 40 болесника животне доби између 50 и 80 године, оба пола. 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 и ИНЕП у Земуну.

Испитивана група А ће се формирати са укупно 40 болесника примљених на болничко лечење – Неуропсихијатријско одељење Здравственог центра Косовска Митровица у првих 24 часа од акутно насталог можданог инфаркта.

Испитаници Групе А биће подељени у четири подгрупе, опредељене временом пријема на болничко лечење – узимања ликвора за лабораторијске прегледе – дакле, према протеклом времену од настанка можданог удара (0-6h; 6-12h; 12-18h; 18-24h).

Испитивана група Б ће се формирати са укупно 40 болесника примљених на болничко лечење – Неуропсихијатријско одељење Здравственог центра Косовска Митровица због психосоматских тегоба (главобоље, доживљаји вртоглавице, опште слабости итд.) уз искључење неуролошког дефицита и неуролошке болести.

Болесницима обе истраживане групе биће урађен клинички преглед при пријему на лечење у болницу и током лечења. Резултати ће бити унешени у истраживачки протокол 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.

Друга динамичка тачка у истраживању или фаза 1 је 21. дана након инфаркта мозга – апоплексије тј. након пријема на болничко лечење и садржи све параметре осим лумбалне пункције као и нулта тачка овог истраживања.

Протокол биохемијских истраживања у ликвору

Ликвор ће се узимати лумбалном пункцијом свим болесницима групе А и групе Б на дан пријема на болничко лечење у укупној количини од 5 мл. 4 мл ликвора биће подељен у две порције од по 2 мл од којих ће 2 мл бити прегледани у лабораторији Здравственог центра Косовска Митровица цитолошки и ткзв. општи преглед на албумине и глукозу. 2 мл ликвора биће прегледани у лабораторији Института за биохемију и Института за физиологију

Медицинског факултета у Приштини са седиштем у Косовској Митровици и ИНЕП – Земун и то на квантитативни преглед глукозе и албумина и липидне пероксидације – биће урађен индекс липидне пероксидације *Villacara* и сарадника (1989).

1 ml ликвора биће замрзнут на -40 до -70°C и чуван док се не прикупе сви узорци ликвора од испитаника истраживаних група А и Б – значи 80 њих. У свим овим узорцима ликвора биће у лабораторији ИНЕП-а Земун урађен ниво – концентрација кортизола РИА методом (*Cortizol Bridge Kit, Biadota*).

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 кростабулациона 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: *Pearson*-ов χ^2 -тест за непараметријске облике, *Student*-ов *t*-тест за статистичку значајност разлика код малих узорака и *Fischer*-ов тест стварне вероватноће. У процесу тестирања хипотезе за ниво статистичке значајности (α) узеће се 0,05. За приказ ће се користити и графичке статистичке методе.“

Примедбе Комисије на предложено истраживање:

1. Кандидат је написао да је планирана „натуралистичка студија, а има квалитете клиничке и биолошке студије“, што нису уобичајене квалификације (на основу елемената из пријаве, у питању је проспективна клиничка студија, која би према наслову и очекиваним резултатима била и прогностичка).
2. Кандидат дефинише „два истраживачка метода а) Метод клиничког и лабораторијског прегледа и б) Метод статистичке обраде добијених података и резултата“. Нејасно је на основу којих, у методологији научног рада прихваћених критеријума, је направљена оваква подела.
3. Из приказане методологије рада није јасно на који начин је кандидат определио величину група од по 40 испитаника (недостаје претходни прорачун којим би се дошло до броја испитаника).
4. Две групе, које је кандидат означио словима А и Б не могу једна другој бити контрола, уобичајено је да се дефинише једна експериментална и друга контролна група.
5. С обзиром на то да је планирано да се свим испитаницима уради ЦТ ендокранијума и лумбална пункција ради добијања ликвора, неопходно је за истраживање прибавити одобрење надлежног Етичког комитета. Посебно треба размотрити етичност примене инвазивних метода, уколико оне нису део стандардног протокола. Неопходно је да Кандидат састави и достави на увид Образац сагласности за извођење лумбалне

пункције, који пацијент пре интервенције треба да потпише. Наиме, лумбална пункција није стандардна ни дијагностичка ни терапијска процедура, посебно у срединама у којима постоји СТ. У Обрасцу сагласности мора постојати могућност да чланови породице дају сагласност, уколико то неуролошки статус пацијента онемогућава.

6. Неопходно је да кандидат у методологији прецизира на који начин ће процењивати липидну пероксидацију и одређивати индекс липидне пероксидације.
7. У приказу методологије кандидат дефинише да ће се код испитаника, осим кортизола, одређивати и концентрацију албумина и глукозе. То проширује тему рада, тако да је неопходно да се насловом обухвате сви аспекти истраживања, укључујући и маркере липидне пероксидације и биохемијски преглед ликвора. Речју, наслов рада не обухвата планирано истраживање у потпуности, већ истиче само један његов део.

Очекивани резултати и значај студије

Кандидат очекује да резултати ове студије потврде значајно повећање концентрације кортизола у ликвору, као унутрашњој микросредини мозга, непосредно након акутно настале апоплексије исхемијског типа, као и да ће то повећање концентрације кортизола бити у корелацији са исходом самог акутног инфаркта мозга. Уколико буду добијени такви резултати, др Радомировић сматра да се на основу њих може закључити да:

„а) Пораст кортизола у ликвору одражава очуваност унутрашњих одбрамбених механизма акутном исхемијом оштећеног мозга.

б) Да се очекује повољнији исход апоплексије директно реципрочно порасту нивоа кортизола у ликвору.

ц) Виши ниво кортизола у ликвору прогностички је повољнији опредељујући фактор исхода инфаркта мозга.

д) Оправдано треба корелирати ниво кортизола у ликвору са серумским нивоом само у првим сатима апоплексије.“

Примедбе Комисије на очекиване резултате и значај студије:

1. Нејасно је шта Кандидат подразумева кад каже „Да се очекује повољнији исход апоплексије директно реципрочно порасту нивоа кортизола у ликвору“.
2. Ако је повећање концентрације кортизола у корелацији са запремином исхемичног ткива, може се очекивати да ће обимнија оштећења (праћена одговарајућим повећањем кортизола у ликвору), бар код неких пацијената и у зависности од локализације лезије, проузроковати неповољан исход болести.
3. Није јасно на основу којих резултата би Кандидат могао да закључује о корелацији серумског са кортизолом у ликвору, уколико то у методологији није планирано као део овог истраживања.

III. Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованог рада мр сци мед др Мирослав Радомировић испуњава све услове прописане Статутом Факултета и Законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је интересантна, али дизајн истраживања има бројне недостатке. Посебно је важно да се:
 - a. Научно валидним методом израчуна величина експерименталне и контролне групе,
 - b. За истраживање прибави одобрење Етичког комитета установе у којој ће се спроводити истраживање, као и да сачини и достави Образац сагласности за извођење лумбалне пункције, који пацијент или (уколико неуролошки статус то онемогућава) члан породице пре интервенције треба да потпише, имајући у виду да се инвазивном методом долази до узорка биолошког материјала (ликвора) за испитивање,
 - c. Наслов формира тако да обухвати све аспекте истраживања,
 - d. Отклоне непрецизности у формулацијама у свим сегментима пријаве теме докторске дисертације.
3. Комисија предлаже Већу ментора Медицинског факултета у Крагујевцу да тему докторске дисертације кандидата мр сци мед др Мирослава Радомировића под називом **„ЗНАЧАЈ НИВОА КОРТИЗОЛА У ЛИКВОРУ ЗА ПРОГНОЗУ И ИСХОД АКУТНОГ ИНФАРКТА МОЗГА“** не одобри у облику у којем је предложена.

Крагујевац,
02.12.2009. године

К о м и с и ј а

Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић, председник
Редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Ужа научна област: Патолошка физиологија

Проф. др Даница Грујичић, члан
редовни професор Медицинског факултета у Београду
Ужа научна област: Неурохирургија

Проф. др Гордана Тончев, члан
ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Научна област: Неурологија