

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ КРАГУЈЕВАЦ

ВЕЋУ МЕНТОРА МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА КРАГУЈЕВАЦ

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације др Сање Драча

Одлуком већа ментора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу од дана 18.12.2008 године именована је Комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Сање Драча под називом

**«Полна специфичност и церебрална асиметрија као фактори опоравка
пацијената после цереброваскуларног инzulта»**

На основу препоруке Научно-наставног већа, комисија у саставу:

1. Проф др Гордана Тончев, председник
2. Проф др Зорица Стевић-потенцијални ментор
3. Проф др Драган Миловановић

подноси Научно-наставном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Кандидат др Сања Драча испуњава све услове предвиђене Законом о универзитету и Статутом Медицинског факултета за израду докторске дисертације

а. Лични подаци

Др Сања Драча је рођена у Тузли 14.7.1962.год., где је завршила основну и средњу школу. Медицински факултет у Београду уписала је 1981.г. и дипломирала јуна 1987.г са просечном оценом 9,25, и тиме стекла звање доктора медицине. Обавила је обавезан лекарски стаж и положила стручни испит 1988.г. Од 1989 до 1990.г. ради као волонтер истраживач у имунолошкој лабораторији Универзитетске дечије клинике у Београду. Наредне 3 године (1991 до1994.г.) запошљава се на одређено време као истраживач у имунолошкој лабораторији Института за онкологију и радиологију у Београду. Од 1994. прелази на клинички рад у Институт за неурологију Клиничког центра Србије, где остаје у радном односу до 1998.г., а потом 1999.г. запошљава се у Клиници за рехабилитацију «Др М.Зотовић» Београд. Специјалистички испит из физикалне медицине и рехабилитације положила је у јулу 2003.г. са одличним успехом.

б. Научно-истраживачки рад

Континуиран научно-истраживачки рад др Сање Драча огледа се у следећем:

- учешће у истраживању,
- публикавање радова у домаћим и међународним часописима,
- израда рецензија у међународним часописима у којима учествује као уредник или рецензент (од 2007.г. члан Уређивачког одбора часописа International Journal of Biomedical Science (IJBS)- Сједињене Америчке Државе- www.ijbs.org., и рецензент часописа “Indian Journal of Medical Sciences”, Индија www.indianjmedsci.org.)

- презентација радова на домаћим и међународним скуповима. Ради учешћа на међународним конгресима и симпозијумима добитник је више стипендија од организатора научних скупова (4.Светски конгрес

неурорехабилитације, Хонг Конг, Кина, фебруар 2006., 2. Медитеранска конференција неуронаука, Маракеш, Мароко, децембар 2006., 6. Међународни симпозијум експерименталне и клиничке неуробиологије, Кошице, Словачка, септембар 2008).

ц. Списак радова

Поред 15 радова презентованих на стручним скуповима у земљи и иностранству, и публикованих у зборницима сажетака, др Сања Драча је публиковала као први аутор 9 радова (7 са листе СЦИ) у целини у часописима међународног значаја, и 1 рад у целини у часопису националног значаја.

1. **Драча С.** The participation of natural cytotoxicity in the control of malignant disease. (Review) **Panminerva Med.** 1993; 35: 123-6
2. **Драча С.** Поремећај активности ћелија «природних убица» и њиховог одговора на интерферон у току прогресије малигне болести. **Срп Арх Целок Лек** 1994; 122 (1-2): 48-50.
3. **Драча С.** Possible role and mechanism of inactivation of decidual NK cells in pregnancy. (Review) **Med.Hypotheses** 1994; 43: 418-9.
4. **Драча С,** Жерјав С, Радивојевић М. The analysis of virus-caused alterations of cellular and humoral immunoresponsiveness during the first days of morbili rush in young adult population. **Acta Virol.** 1994; 38: 199-204.
5. **Драча С.** The effect of adjuvant tamoxifen therapy, compared to the effect of adjuvant chemotherapy, on immunocompetence of patients with “early” breast carcinoma. **EOS. J. Immunol.** 1994; 14: 1-5.

6. Драча С. Endocrine-immunological homeostasis: the interrelationship between the immune system and sex steroids involves the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. **Panminerva Med**, 1995; 37(2): 71-6.

7. Драча С. Prolactin as an immunoreactive agent. (Review) **Immunol and Cell Biol.** 1995; 73: 481-3.

8. Драча С, Левић З. The possible role of prolactin in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. (Review) **Med. Hypotheses**, 1996; 47: 89-92.

9. Драча С. Is pregnancy a model how we should control some autoimmune diseases? (Review) **Autoimmunity** 2002; 35 (5): 307-12.

10. Драча С. Estriol and Progesterone: A New Role for Sex Hormones. (Review) **IJBS**; 2006; 2 (4): 100-2.

Цитираност наведених радова:

1. Цитираност у међународним часописима:

према бази SCI **1993-2006**: 28 цитата, према бази SCOPUS од **1993. до 2007**: 41 цитат

2. Цитираност у књигама публикованим у иностранству: «Multiple sclerosis-Etiology, Diagnosis, and New Treatment Strategies», (Humana Press) 2005, стр.153.

3. Цитираност у докторским дисертацијима: Немачка, Иран, Аустралија

II Подаци о предложеној теми

Предложена тема је из области неуронаука.

а. Предмет рада

Цереброваскуларни инзулт (ЦВИ) тј. апоплексија мозга је дефинисан као фокално možдано оштећење са наглим развојем, које настаје услед патолошког процеса васкуларног порекла. Неурофункционална адаптација после ЦВИ-а одражава способност неуроналне мреже да се «пластично» прилагоди оштећењу, и означава широк спектар трансмитерски условљених дешавања и морфолошких промена, које нису статички, већ временски променљив процес.

Упркос напретку у истраживањима оштећења možданог ткива после експерименталне фокалне или глобалне исхемије, још увек се недовољно зна о компаративној вулнерабилности мозга мужјака и женке. Уназад више деценија постало је очигледно да полни хормони осим њихове преобладајуће улоге у полном диференцирању и репродукцији, значајно делују и на централни (ЦНС) и периферни нервни систем (ПНС). Неки од стероидних хормона, названих неуростероиди, синтетишу се локално у ЦНС-у и ПНС-у, у мијелинизирајућим ћелијама глије, олигодендроцитима ЦНС-а и Schwann- овим ћелијама ПНС-а (1). Резултати већине експерименталних студија указују на јасне полно-зависне разлике у оштећењу мозга после експерименталне исхемије (2,3,4,5). Више је потенцијалних механизма који могу бити укључени у објашњење позитивног ефекта естрогена и прогестерона у смислу неуропротекције: модулација функције неуротрансмитерских система (ГАБА, глутамат), ефекат на ендотел крвних судова, регулација експресије гена, утицај на факторе оксидативног стреса и антиинфламаторни ефекат. Резултати досадашњих клиничких студија о улози полних хормона у степену функционалног опоравка током рехабилитације пацијената после ЦВИ-а је контроверзна, са различитим резултатима (6).

Различите хипотезе и велики број студија истражују механизме «латерализације», или церебралне асиметрије, укључујући анатомске, физиолошке и бихејвиоралне разлике између две možдане хемисфере. Концепт латерализације је настао из открића церебралне доминације тј. већег капацитета једне стране мозга

у достизању појединих вештина (7). Због наведеног, у појединим радовима је изнешена претпоставка да постоји разлика у оштећењу, као и у моторном и функционалном опоравку паретичног горњег екстремитета после ЦВИ-а, у зависности да ли је оштећена доминатна хемисфера (8). Такође, у склопу наведеног концепта «латерализације» изван број студија је указао да су лезије леве великомождане хемисфере (ЛХ), локализоване у фронталном режњу или базалним ганглијама удружене са већом инциденцом и тежом симптоматологијом специфичне компликације ЦВИ-а постапоплектичне депресије (ПАД)- (post-stroke depression) (9,10,11). Патофизиолошка основа ПАД-а услед оштећења базалних ганглија и околне беле масе леве великомождане хемисфере тумачена је «слабијом» активношћу леве услед релативно појачане активности десне хемисфере, али и променама норадренергичког, серотонергичког и допаминергичког система.

6. Циљеви студије

Општи циљ овог рада је да се у истраживањима можданих функција и процеса неуроресторације после оштећења можданог ткива (у овом раду цереброваскуларни инзулт) пажња усмери на експерименталним и клиничким студијама већ утемељен концепт полних разлика, као и концепт латерализације тј. асиметрије можданих структура.

Специфични циљеви се могу класификовати у следеће:

- I Утврђивање полно-зависних разлика у функционалном опоравку пацијената после цереброваскуларног инzulта
- II Утврђивање значаја локализације церебралног оштећења у смислу церебралне латерализације (десна-лева хемисфера) као фактора функционалног опоравка пацијената после цереброваскуларног инzulта

Хипотезе овог истраживања везане су за специфичне циљеве:

- I Полни хормони утичу на разлике у вулнерабилности можданог ткива код пацијената после цереброваскуларног инzulта
- II Латерализација мозга тј. церебрална доминације у смислу већег капацитета једне стране мозга у достизању појединих вештина, фактор је неуроресторације можданог ткива после цереброваскуларног инzulта
- III Полне разлике и латерализација мозга су фактори који утичу на степен функционалног опоравка пацијената током рехабилитације после цереброваскуларног инzulта

ц. Материјал и методе

У ову проспективну студију отвореног типа биће укључено 80-100 пацијената хоспитализованих на одељењу неурорехабилитације ради рехабилитације секвела првог унилатералног цереброваскуларног инzulта. Пацијенти ће бити примљени из више различитих болничких установа. Дијагноза ЦВИ-а претходно се поставља на одељењима неурологије на основу историје болести, клиничког прегледа и неурорадиолошких резултата (компјутеризована томографија или нуклеарна магнетна резонанца мозга).

Клинички подаци укључују: старост, страну и локализацију лезије, оштећење моторних функција, оштећење функције говора, присуство удружених обољења (хипертензије, дијабетеса, срчаних обољења), утврђивање когнитивног статуса, претходна историја психијатријског обољења.

Класификација локализације лезије на основу неурорадиолошких налаза укључује: кортикално десно, субкортикално десно, кортикално лево и субкортикално лево.

Сви пацијенти после неуролошке и функционалне процене биће укључени у интензиван рехабилитациони програм.

Критеријуми за укључивање у студију:

- први унилатерални исхемични или хеморагични цереброваскуларни инзулт у субакутној фази,
- мушки и женски пол,
- старост 30-80 година,
- присуство хемипарезе, тј. оштећења моторне функције горњег и доњег екстремитета.

Критеријуми за искључивање из студије:

- податак о претходном психијатријском обољењу
- претходно утврђена деменција или озбиљан когнитивни дефицит
- афазија која онемогућава тестирање

Критеријуми за повлачење из студије

- било који вид погоршања основног обољења
- било који симптом или соматско обољење које моће довести до угрожавања живота или на било који начин угрозити добробит пацијента укљученог у студију

Током хоспитализације пацијенти ће бити подвргнути серији тестова којим се процењује степен њиховог функционалног опоравка после цереброваскуларног инzulта и присуство секвела:

1. тест моторног оштећења -Motor Assessment Scale (MAS),
2. тест процене употребе паретичне руке у вршењу активности дневног живота- Chedoke Arm and Hand Activity Inventory (CAHAI),
3. тест покретљивости пацијента- Rivermead mobility index (RMI)
4. тест степена зависности пацијента- Barthel index,
5. тест процене постапоплектичне депресивности- Beck Depression Inventory

(BDI)-II.

Статистичка обрада података

Статистичка обрада подразумева прво прикупљање добијених података и припрема за статистичку обраду. Подаци ће бити приказани табеларно и графички, као и методама дескриптивне статистике.

Детаљна анализа резултата ће бити спроведена применом параметарских и непараметарских статистичких метода.

е. Очекивани резултати и значај студије

Више је механизма за које се сматра да су укључени у «пластичност» možданог ткива. Активност-зависна модификација синаптичких веза и реорганизација кортикалних зона се сматрају елементима тзб. дуготрајне потенцијације (long-term potentiation-LTP), и дуготрајне депресије (long-term depression-LTD), механизма преко којих се информација похрањује у ЦНС-у сисара. Синаптичка пластичност у кортикалним хоризонталним везама се сматра основом реорганизације кортикалне мапе, где главни ексцитаторни неуротрансмитер глутамат игра пресудну улогу. Функционална реорганизација укључује реорганизацију моторних функција око места самог оштећења (re-mapping), на другим локализацијама унутар исте хемисфере, као и у супротној хемисфери. У експерименталним истраживањима неуропротективни ефекат полних стероида је доказан селективном употребом естрогена или прогестерона код мужјака и женки експерименталних животиња у неколико различитих модела церебралне исхемије, указујући на различитост ефекта у кортикалним и субкортикалним регионима. Више је потенцијалних механизма који могу бити укључени у објашњење позитивног ефекта естрогена и прогестерона у смислу неуропротекције: модулација функције неуротрансмитерских система (ГАБА, глутамат), ефекат на ендотел крвних судова, регулација експресије гена, утицај на факторе оксидативног стреса и антиинфламаторни ефекат. Различите хипотезе и

велики број истраживања спроведен је у циљу разјашњења «латерализације» или церебралне асиметрије, са претпоставкама да зависно од латерализације оштећења постоји повезаност између локализације мождане лезије и тежине постапоплектичних секвела, укључујући степен моторног опоравка горњег екстремитета и тежину постапоплектичке депресије.

Очекивани резултати

Обзиром на научно утврђену комплексност механизма церебралног оштећења у исхемији, резултати овог истраживања могу допринети у утврђивању улоге пола и полних хормона у вулнерабилности можданог ткива код пацијената са цереброваскуларним инзултом, као и церебралне доминације као фактора неуроресторације можданог ткива, имајући у виду динамику неурофункционалне адаптације после ЦВИ-а. У том смислу, значајном ће се показати и процена утицаја наведених фактора (пол, церебрална доминација) на функционални опоравак пацијената током неурорехабилитације после цереброваскуларног инzulта.

III Закључак и предлог комисије

На основу података презентованих у овом извештају Комисија доноси следећи закључак:

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова кандидат др Сања Драча испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна.
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација др Сање Драча, под менторством проф Зорице Стевић, дати научни допринос постојећим истраживањима у области неурорехабилитације, анализирајући улогу пола и локализације оштећења мозга као фактора функционалног опоравка пацијената после цереброваскуларног инzulта.

4. Комисија предлаже Већу ментора Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Др Сање Драча под насловом

«Полна специфичност и церебрална асиметрија као фактори опоравка пацијената после цереброваскуларног инзулта»

Предлог ментора

За ментора рада комисија предлаже проф др Зорицу Стевић, ванредног професора Медицинског факултета у Београду

КОМИСИЈА

Председник комисије: Проф др Гордана Тончев, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, Предмет: неурологија

Проф др Драган Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу, Предмет: Фармакологија и токсологија

Проф др Зорица Стевић, ванредни професор Медицинског факултета у Београду, Предмет: Неурологија

ЛИТЕРАТУРА

1. Jung-Testas A, Thi D, Koenig H, Desarnaud F, Shazand K, Schumacher M, Baulieu EE. Progesterone as a neurosteroid: synthesis and actions in rat glial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* **1999**; 69: 97-107.
2. Miller NR., Jover T, Cohen HW., Zukin S., etgen AM. estrogen can act via estrogen receptor a and b to protect hippocampal neurons against global ischemia- induced cell death. *Endocrinology* **2005**; 146: 3070-9.
3. Littleton-Kearney MT., Klaus JA., Hurn PD. Effects of combined oral conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on brain infarction size after experimental stroke in rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **2005**; 25: 421-6.
4. Shughrue PJ., Merchenthaler I. Estrogen prevents the loss of CA1 hippocampal neurons in gerbils after ischemic injury. *Neuroscience* **2003**; 116: 851-61.
5. Koski CE., Hila S., Hoffman GE. Regulation of cytokine-induced neuron death by ovarian hormones: involvement of antiapoptotic protein expression and c-jun N-terminal kinase-mediated proapoptotic signaling. *Endocrinology* **2007**; 145; 95-103.
6. Paolluci S., Bragoni M., Coiro P., De Angelis D., Fusco FR et al. Is sex a prognostic factor in stroke rehabilitation. *Stroke* **2006**; 37: 2989: 94.
7. Priori A., Oliviero A., Donati E., Callea I., Bertolasi L. Rothwell JC. Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. *Exp Brain res.* **1999**; 128: 390-6.
8. Harris JE., Eng JJ. Individuals with the dominant hand affected following stroke demonstrate less impairment than those with the nondominant hand affected. *Neurorehabil Neural Repair* **2006**; 20: 380-9.
9. Gainotti G. Emotional behavior and hemispheric side of lesion. *Cortex* **1972**; 8: 41-55.

10. Narushima K., Kosier JT., Robinson RG. A reappraisal of poststroke depression, intra- and inter- hemispheric lesion location using meta-analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **2003**; 13: 424-30.
11. Bhogal SK., Teasell R., Foley N., Speechley M. Lesion location and poststroke depression. *Stroke*, **2004**; 35: 794-802.
12. Herrmann M., Bartels C., Schumacher M., Wallesch CV. Poststroke Depression. Is There a Pathoanatomic Correlate for Depression in the Postacute Stage of Stroke? *Stroke*. **1995**; 26: 850-6.