

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:			10.10.17
Формат	Број	Прилог	Б
05	11732/2-2		

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 08.09.2017. године, одлуком бр. IV-03-829/52 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара” кандидата Марјане Вукићевић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Гордана Тончев**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологију*, председник;
2. **Проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Радиологија*, члан;
3. **Проф. др Мирослава Живковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Неурологија*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Марјане Вукићевић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Марјане Вукићевић под називом „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног

исхемијског možданог удара”, урађена под менторством проф. др Ранка Раичевића, редовног професора Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем утицаја венског застоја крви на на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара.

Мозак је најбоље прокрвљени орган у телу човека. Од укупно 2% тежине тела колико заузима, прима 15-20% крви од укупног волумена крви коју срце избаци из аорте, а такође троши еквивалентну количину глукозе и кисеоника. Неурони мозга су ћелије најосетљивије на недостатак кисеоника и глукозе. У интактном ткиву волумен проток износи 40 ml/100gr/min. У условима пада церебралног протока на 10-12 ml/100gr/min долази до развоја инфаркта мозга, а у зони око инфаркта где је проток између 20 ml/100gr/min долази до потпуног прекида синаптичке активности међу кортикалном неуронима исхемичне зоне, односно до престанка електричне активности.

У зони инфаркта долази до смрти неурона помоћу два главна механизма: некрозе и апоптозе. Недостатак кисеоника и глукозе онемогућава синтезу енергетских једињења као што је АТФ, уз отказивање јонских пумпи, ослобађање глутамата и других неуротрансмитера. Отказивање јонских пумпи доводи до поремећаја електролита. Због високе концентрације екстрацелуларног K^+ долази до ширења деполяризације ка периферним регионима, која доводи до уласка Na^+ и воде у неуроне и глијалне ћелије и бубрења ћелија-цитотоксичног едема.

Главни узроци АИМУ су тромбоза, емболија и глобална исхемија (хипоперфузија). Исход АИМУ зависи од много фактора, од којих су најважнији: тежина možданог удара, године, примењена терапија, механизам АИМУ, коморбидитети, епидемиолошки фактори и компликације АИМУ. Стимулисањем природних механизма одбране у исхемији и неутралисањем фактора који поспешују настанак исхемије долази до заштите ткива. Наука је у последњој деценији направила преокрет у лечењу АИМУ, употребом тромболитичке терапије и тромбектомијом.

На основу резултата истраживања може да се закључи да је кардиоемболизација најчешћи узрок АИМУ (40,1%), на другом месту је атеросклероза великих крвних судова (32,7%), док се на трећем налазе криптогени АИМУ са 15,1%, као и да постоје различити

модалитети хипоплазије и колапсибилности југуларних вена код пацијената са ризичитим облицима АИМУ.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*acute ischemic stroke*“, „*brain circulation*“, „*vein stasis*“, „*clinical outcome*“ и „*stroke prognosis*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Марјане Вукићевић под називом „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Марјана Вукићевић је рођена у Приштини 22.12.1965. године. Медицински факултет Универзитета у Београду је завршила 1990. године са просечном оценом 8,46. Специјализирала је неурологију на Медицинском факултету у Београду у периоду 1994-1999 и положила специјалистички испит са одличном оценом. На докторским академским студијама Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу положила је све програмом предвиђене испите и усмени докторски испит из изборног поља Неуронауке. Запослена је у Специјалној болници за превенцију и лечење цереброваскуларних болести „Свети Сава“ у Београду, где је један од организатора као и предавач Школе ултразвучне дијагностике. Од 2016. године има титулу примаријуса. Учествовала у изради приручника за пацијенте оболеле од možданог удара, који је објављен 2017. године од стране издавачке куће Лагуна. Презентовала велики број радова у земљи и иностранству на Конгресима, била предавач по позиву на више научних догађаја.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова индексираних на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Hypoplasia of the ipsilateral internal jugular vein is associated with worse outcome in anterior territorial stroke“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ ове студије је био да утврди повезаност између хиполазије ипсилатералне унутрашње југуларне вене и клиничког исхода пацијената са акутним исхемијским можданим ударом у предњој циркулацији. Ова проспективна студија случаја је обухватила пацијенте са акутним исхемијским можданим ударом (АИМУ) у предњој циркулацији и унилатералном хипоплазијом ипсилатералне унутрашње југуларне вене према ултрасонографским критеријумима. У студију је укључено случајним избором 74 пацијентаса АИМУ у предњој циркулацији који су хоспитализовани у Специјалној болници за цереброваскуларне болести „Свети Сава“ у Београду. Показано је да пацијенти са унилатералном хипоплазијом, ипсилатералне ВЈИ (на страни инфаркта мозга) и територијалним инфарктом мозга у предњој циркулацији имају лош исход у односу на оне са билатералном хипоплазијом. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit pregl. 2017; doi: 10.2298/VSP170118092V)

У студији под називом „Evaluation of functional outcome measured by modified Rankin scale in rtPA treated patients with acute ischemic stroke“ циљ је био да се испита функционални исход код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом који су лечени тромболитичком терапијом – рекомбинантним активатором ткивног плазминогена. помоћу модификоване Rankin скале. Рано увођење ове трапије, у оквиру првих 4,5 сати, повећава позитивни исход лечења у оба пола у свим старосним групама. Резултати овог истраживања су објављени у часопису категорије **M23** (Arch Ital Biol. 2016; 154(4): 125-132)

У публикацији под називом „Dynamic nature of postpartal carotid artery dissection“ представљен је случај 27 година старе особе женског пола, која је хоспитализована због унилатералне главобоље леве половине главе, транзиторне дисфазije и десне хемипарезе, 30 дана након порођаја. Током тог времена имала је оклузију супраклиноидног сегмента леве каротидне артерије, ширење дисекције у каудалном смеру на екстракранијални сегмент и реканализацију месец дана касније. Повреда зида крвног суда изазвана Валсалва маневром током порођаја, као и хемодинамски и хормонски изазване промене зида у трудноћи, код пацијенкиња са мигреном, могу бити узрок постпарталне краниоцервикалне

каротидне дисекције код здравих жена. **M51** (Ser J Exp Clin Res 2016; DOI: 10.1515/SJECR-2016-0015).

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Vukicevic M**, Georgievski Brkić B, Jaramaz Duić T, Vojvodić Lj, Mileusnić V, Raičević R. Hypoplasia of the ipsilateral internal jugular vein is associated with worse outcome in anterior territorial stroke. *Vojnosanit pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170118092V. **M23**
2. Georgievski-Brkic B, Savic M, Nikolic D, Nikcevic L, **Vukicevic M**, Kozic D. Evaluation of functional outcome measured by modified Rankin scale in rtPA treated patients with acute ischemic stroke. *Arch Ital Biol.* 2016; 154(4): 125-132. **M23**
3. **Vukicevic M**, Georgievski-Brkic B, Jaramaz-Ducic T, Trajkovic-Bezmarevic S, Culafic S. Dynamic nature of postpartal carotid artery dissection. *Ser J Exp Clin Res* 2016; DOI: 10.1515/SJECR-2016-0015. **M51**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација Марјане Вукићевић садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 150 страна и има 45 табела, 34 графикона и 39 слика. Поглавље Литература садржи 178 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу објаснила класификацију, епидемиологију и патогенезу акутног исхемијског možданог удара, као и анатомске особине церебралног крвотока. У овом делу је објашњен и одговор možданог ткива на хипоксију, као и дијагностички поступци за потврђивање акутног исхемијског možданог удара.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита везу

између дијаметра и колапсибилности унутрашњих југуларних вена и исхода и врсте акутног исхемијског možданог удара.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као проспективна опсервациона кохортна студија, којим је обухваћена група од 107 пацијената хоспитализованих у Специјалној болници за лечење цереброваскуларних болести "Свети Сава" у Београду. Кохорту су чинили пацијенти са АИМУ доказаним компјутеризованом томографијом мозга и тежином болести мереном NIHС скалом већом од 4 на пријему. Укључени су пацијенти са АИМУ који је настао до 72 сата од почетка болести и били су праћени до завршетка акутног лечења АИМУ (од 12. до 21. дана). Пацијенти су према тежини неуролошког дефицита подељени на три групе. Индекс колапсибилности се израчунавао као однос између максималног и минималног дијаметра венског суда при спонтаном дисању.

Резултати истраживања су систематично приказани и адекватно документовани табелама (укупно 40) и графиконима (укупно 34). Показано је да су предиктори исхода код АИМУ су старост пацијента и тежина болести посматрана преко NIHС-скора. Хипертензија је најчешћи фактор ризика, а на другом месту је атријална фибрилација. Дијаметар ипсилатералне југуларне вене је већи код пацијената са лошим исходом и смртним исходом и већи је од 10 mm, а пацијенти са територијалним инфарктом мозга, који имају имају статистички значајније лош исход, имају већи дијаметар ипсилатералне југуларне вене од оних са лакунарним инфарктом.

У поглављу „Дискусија“ објашњена је повезаност између дијаметра југуларних вена и њихове колапсибилности са исходом акутног исхемијског možданог удара. Такође, анализирани су фактори ризика за настајање акутног исхемијског možданог удара и вероватноћа његовог настајања, као и узроци настајања možданог удара.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Марјане Вукићевић под називом „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Пацијенти са територијалним инфарктом мозга имају мањи индекс колапсибилности ипсилатералне југуларне вене од оних са лакунарним инфарктом, при чему је дијаметар ипсилатералне југуларне вене је већи код пацијената са лошим исходом и и смртним исходом и већи је од 10 mm. Такође, пацијенти са територијалним инфарктом мозга имају статистички значајније лош исход од оних са лакунарним инфарктима мозга

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан и важан допринос могућности предикције исхода акутног исхемијског možданог удара, тако да се дијаметар и колпсибилност југуларних вена може користити као прогностички фактор, а самим тим за модификовање терапијског приступа код ових пацијента. Резултати истраживања имају велики практични значај, пре свега имајући у виду да се ради обољењу које има велику инциденцију у савременој популацији, са тенденцијом повећања, као и морталитет и инвалидитет оболелих особа.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Vukicevic M**, Georgievski Brkić B, Jaramaz Duić T, Vojvodić Lj, Mileusnić V, Raičević R. Hypoplasia of the ipsilateral internal jugular vein is associated with worse outcome in anterior territorial stroke. *Vojnosanit pregl.* 2017; doi: 10.2298/VSP170118092V. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Марјане Вукићевић под називом „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара” сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Марјане Вукићевић, под менторством проф. др Ранка Раичевића, представља оригинални научни допринос у испитивању предикције исхода акутног исхемијског možданог удара и везе са венским крвотоком.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Процена утицаја застоја крви у венском систему мозга на краткорочни исход акутног исхемијског možданог удара“, кандидата Марјане Вукићевић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Проф. др Милан Мијаиловић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Радиологија*, члан

Проф. др Мирослава Живковић, редовни професор Медицинског факултета
Универзитета у Нишу за ужу научну област *Неурологија*, члан

У Крагујевцу, 20.09.2017. године