

ПРИМЉЕНО: 22.09.12			
Орг.јед.	Број	Полар	Вредност
05	10706/1-1		

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

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 13.07.2017 године, одлуком број IV-03-713/13 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом: „Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај“ кандидата Мердина Маркишића, у следећем саставу:

1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, председник
2. Проф. др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Неурологија*, члан
3. Проф. др Мирослава Живковић, редовни професор Медицинског Факултета Универзитета у Нишу, за научну област *Неурологија*, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Мердина Маркишића и подноси Наставно научно већу факултета Медицинских наука у Крагујевцу следећи:

## ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Мердина Маркишића под називом „Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски удар и њихов прогностички значај“ урађена је под менторством проф.др Драгана Павловића, редовног професора Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију Универзитета у Београду, за ужу област Неурологија, представља оригиналну научну студију које се бави ређим хуморалним факторима ризика (витамин Б12, витамин Д, хомоцистеин, тиреоидни статус, депресија).

Тиреоидни статус, сем за рад мозга, значајан је и за његову отпорност на исхемију. Поремећај тиреоидних хормона повећава осетљивост мозга на исхемију и то како снижена тако и повишена функција ове жлезде. Штавише, чак и супклиничке форме хипер- и хипотиреоидизма нарушавају отпорност мозга. Показано је да тиреоидни хормони измају неуропротективна и антиедематозна својства у анималном моделу мождане исхемије, а код људи тиреоидни хормони корелишу са тежином дефицита и компликација после ИМУ. Показано је да око 10% старијих људи има супклинички хипотиреоидизам који нарушава интима-медија комплекс и ендотел крвних судова, дијастолну функцију срца и доприноси хиперлипидемији, док је супклиничка хипертиреоза ризик за настанак атријалне фибрилације. Такође треба имати у виду и антитиреоидна антитела која се налазе у случајевима Хашимото аутоимуног тиреоидитиса који је релативно честа појава (око 10% популације), а која доприносе развоју атеросклерозе, оштећењу можданих артерија нарушавајући функцију ендотела. Такође тиреоидна аутоантитела погоршавају и прогнозу ИМУ.

Значај хиперхомоцистеинемије се тек у последње време адекватније сагледава. Показано је да повишени нивои хомоцистеина делују токсично на нервне ћелије и на зид крвних судова. Хиперхомоцистеинемија је повезана са раном атеросклерозом и представља фактор ризика за ИМУ и акутни инфаркт срца. Осим ређих полиморфизама који утичу на појаву хиперхомоцистеинемије ту су и поремећаји ресорпције витамина Б групе. Давање витамина Б групе (витамин Б12, фолна киселина и пиридоксин) смањује исхемију код болести малих крвних судова мозга. Показано је да давање ових витамина

доводи до значајног смањења хроничних васкуларних исхемијских промена код тешке болести малих крвних судова.

Витамин В12 је значајан фактор у читавом низу метаболичких процеса од значаја за рад мозга, крвних судова и других функција. Недостатак овог фактора делује негативно на нормално одвијање можданих процеса и рад периферних нерава, доводи до повишења нивоа хомоцистеина у крви те на тај начин доприноси оштећењу крвних судова мозга повећавајући ризик од ИМУ, инфаркта срца или Алцхајмерове болести и отежава опоравак после исхемијског можданог удара (ИМУ).

Витамин Д је секостерондни хормон од велике важности за читав низ функција као што су метаболизам калцијума, имунитет, стање крвних судова, рад мозга, метаболизам глукозе итд. Недостатак витамина Д у организму је важан фактор ризика за настанак других васкуларних фактора ризика, наиме артеријске хипертензије, дијабетес мелитуса, оксидативног стреса, дислипидемије и великог броја других болести. Ниже вредности витамина Д делују проинфламаторно на крвне судове и фактор су ризика за ИМУ.

Депресија је такође фактор ризика за ИМУ али некад и последица ИМУ. Нарочито се депресија повезује са болешћу малих крвних судова. Неадекватно лечена депресија је исто фактор ризика као и нелечена депресија. Депресија ремети хипоталамо-хипофизно-адреналну осовину и нарушава метаболизам серотонина и глутамата. Реактивна депресија после ИМУ је повезана са лошим исходом и повишеним морталитетом. Показано је повољно дејство на депресију давање витамина Б групе после МУ.

Анализа резултата овог истраживања показује да су нивои хомоцистеина у крви пре ИМУ код болесника били значајно виши од пожељних, да би се у периоду опоравка снижавали. Нивои хомоцистеина су током праћења исхода ИМУ значајно корелисали са депресијом, тежим неуролошким статусом и неповољнијим исходом. Ниво витамина В12 је био значајно нижи од пожељног у испитаника, односно велика већина је била дефицијентна. Ниво се потом повећавао. Виши ниво витамина В12 у крви је код болесника корелисао са бољом функционалношћу и бољим исходом ИМУ, бољим когнитивним статусом и мањом депресивношћу. Нижи нивои витамина Д су код свих болесника били нижи од пожељне доње границе. Током опоравка од ИМУ виши нивои витамина Д су били повезани са бољим исходом, бољом когницијом и функционалношћу као и мањом

депресивношћу. У погледу тиреоидног статуса просек је био у границама нормале, није било појава хипертиреозе али је било болесника са повишеним ТСХ. Нису нађене значајне корелације са мереним параметрима после ИМУ али се морају имати у виду различита времена узорковања и логистичке тешкоће.

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

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*“, „*Scopus*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“ помоћу кључних речи “*ischaemic stroke*”, “*homocysteine*”, “*vitamin B12*”, “*vitamin D*”, “*vascular risk factors*”, “*functional outcome*”, “*depression*” те њима одговарајућих одредница у домаћој бази часописа „*SCIndex*“ нису нађене студије које би биле сличног дизајна и ширине методолошког приступа.

На основу ових података Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Мердина Маркишића под називом „**Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај**“ представља резултат оригиналног научног рада.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Мердин Маркишић рођен је рођен је у Плаву 1968. Године. Медицински факултет завршио је у Нишу 1997. године. Лекарски стаж је обавио у Дому здравља у Плаву након чега је положио државни испит. Специјализацију из Неурологије завршио је на Институту за Неурологију КЦ Србије у Београду 2004 године. Од тада ради као неуролог у Општој Болници Беране где је шефа одсека за Неурологију. Такође предаје неуропсихијатрију и анатомију у Средњој медицинској школи у Плаву. Изабран је за место асистента на Високој Медицинској школи у Беранама и то за предмете Геријатрија и Психијатрија.

Диплому о завршеном усавршавању из клиничке електроенцефалографије стекао је у току 2006. године на Одсеку за Епилепсије и клиничку неурофизиологију Института за ментално здравље у Београду. Сертификат из Васкуларне ултрасонографије добио је од

Центра за научна истраживања удружења за Васкуларну медицину Србије и Црне Горе у Крагујевцу.

Академске докторске студије уписује на Медицинском факултету у Крагујевцу из области Неуронаука гдје је и положио усмени докторски испит. Говори, чита и пише руски и енглески језик а служи се и немачким језиком. Први је аутор у два, а коаутор још у два рада. Два рада су објављена у часописима са Sci листе од којих је у једном први аутор где је и описан део резултата ове студије..

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услови за одбрану доктпорске дисертације)**

1. Markisic MS, Markisic MS, Markisic SB, Pavlovic DM. Recidivant neuroboreeliosis: case report. Ser J Exp Clin Res 2012;13(4):151-156.
2. Pavlović DM, Markišić MŠ, Pavlović AM, Lačković MM, Božić MM. Vitamin A and the nervous system. Arch Biol Sci 2014;66 (4):1585-90.
3. Pavlović DM, Markišić MŠ, Pavlović AM. Vitamin C in neuropsychiatry. Ser J Exp Clin Res 2015;16 (2):157-161.
4. Markišić M, Pavlović AM, Pavlović DM. The Impact of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke. BioMed Research International. 2017;2017:5489057. doi: 10.1155/2017/5489057.

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

Назив докторске дисертације и приложеног истраживањау самој дисертацији су идентични, као и одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду. Примењена методологија идентична је са одобреном. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипшотезе, Болесици и методе, Резултати, Дискусија, Закључак, Литература и Прилог.

Рад је написан на 179 страница има 67 табеле. Цитирано је 198 библиографских јединица из домаћих и иностраних научно-стручних публикација.

У УВОДУ су описана савремена сазнања о факторима физика за настајање можданог удара, како класичним тако и ређим, а неведени су и потенцијални нови фактори ризика. Такође је описан и утицај фактора ризика на исход ИМУ.

Циљеви и хипотезе су јасно дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе и тичу се одређивања ређих односно мање познатих васкулних фактора ризика акутног ИМУ као што су: ниво витамина Б12, витамина Д, калцијума, тиреоидних хормона (TSH, FT4, FT3) антитела на тирозин пероксидазу (TGO), антитиреоглобулинских антитела (TGA), фолне киселине, мокраћне киселине, фибриногена, хомоцистеина као и Д-димера у серуму 3 до 6 месеци после ИМУ као и њихове корелације са функционалним, когнитивним и емоционалним статусом и исходом.

У делу МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ јасно и прецизно је изведена методологија примењена у истраживању. У ово истраживање је уврштено 50 болесника од акутног ИМУ који су били примљени на лечење у Болницу у Беранама. Болесници су били укључивани сукцесивно и испитани са применом описане методологије на пријему и после 3 и после 6 месеци од ИМУ.

У делу РЕЗУЛТАТИ изложени су планирани налази хуморалних фактора и праћених скала и тестова, те систематично наведене статистичке значајности тражених налаза и њихових корелација.

У делу ДИСКУСИЈА детаљно су образложени резултати овог истраживања и поређени са доступним савременим подацима из ове области. Налази су значајни и важни како са теоретског тако и са практичног аспекта јер је показано да су хиперхомоцистеинемија, дефицит витамина Б12 и витамина Д као и присуство депресије не само ризици за настанак ИМУ већ и лошег функционалног исхода. Налази ове студије показују значај проширења дијагностичке палете како у примарној превенцији ИМУ тако и током опоравка, са идејом одговарајућег третмана и побољшања исхода ИМУ.

На основу ових података Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Мердина Маркишића под називом „Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај“ по обиму и квалитету израде у потпуности одговара теми дисертација која је пријављена.

## 2.5 Научни резултати докторске дисертације

Испитивање је показало значај ређе испитиваних васкулних фактора ризика за функционални исход болесника са ИМУ после 3 до 6 месеци, што је период када је акутна фаза ИМУ завршена и ради се о стабилној фази опоравка.

Студија је показала да болесници са патолошким резултатима односно нижим нивоима витамина B12 и Д у крви, вишим нивоима хомоцистеина и ТСХ, изменама осталих испитиваних фактора, показати корелацију са тежим функционалним исходом према примењеним инструментима (Бартелов индекс, Ранкинов модификовани скор и NIHSS скор), код болесника са ИМУ. Такође се показало да је когнитивни статус мерен са MMSE био бољи код болесника са вишим нивоима витамина B12 и Д као и нижим нивоима хомоцистеина као и нормалним нивоима тиреоидних хормона и осталих испитиваних параметара. До сада су испитивани ређе одређивани фактори ризика за настајање možданог удара али недовољно њихов значај за потоњи опоравак односно функционални исход, емоционални и когнитивни статус што је циљ овог истраживања. До сада у доступној литератури нема истраживања које би исход ИМУ испитивало из свих наведених аспеката што наглашава значај и иновативност наше студије.

Добијени резултати ће бити од значаја у разврставању болесника, односно издвајању болесника за које је неопходна рана корекција наведених фактора ризика у циљу секундарне превенције možданог удара као и побољшања њиховог функционалног статуса. Такође ће ови резултати утицати и на позитивну праксу ране детекције наведених хуморалних фактора у циљу терапијске корекције односно потенцицијално примарне превенције ИМУ.

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

С обзиром на претходно наведено Комисија оцењује да ова докторска дисертација даје нова и значајна сазнања о ређим хуморалним факторима ризика за ИМУ и њиховим реперкусијама на функционални, когнитивни и емоционални исход после ИМУ. Добијени резултати указују на неопходност примене шире палате хуморалних фактора ризика него што је то до сада пракса што ће омогућити третирање откривених стања са смањењем ризика од настанка ИМУ, а код већ насталих инсульта омогућиће адекватније лечење и побољшање исхода у свим наведеним областима.

## 2.7 Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати овог истраживања су једним делом објављени у виду оригиналног рада у часопису од међународног значаја:

Markišić M, Pavlović AM, Pavlović DM. The Impact of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke. *BioMed Research International*. 2017;2017:5489057. doi: 10.1155/2017/5489057.

Планирано је да и преостали резултати овог истраживања буду публиковани у истакнутим часописима од међународног значаја и/или буду приказани на научним и стручним скуповима.

## ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног, Комисија за оцену завршне докторске дисертације кандидата Мердина Маркишић, под називом **„Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај“** сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно постављено, прецизно спроведено и засновано на савременим научним сазнањима и валидној методологији.

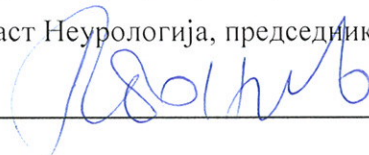
Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Мердина Маркишића, под менторством **Проф. др Драгана Павловића**, редовног професора Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију, Универзитета у Београду, за ужу област Неурологија, представља оригинални научни допринос.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-Научном Већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај“** Кандидата Мердина Маркишића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.



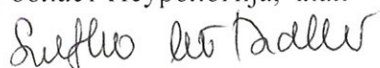
## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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



---

**Доц. др Светлана Милетић Дракулић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан



---

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



---

У Крагујевцу, 11.08.2017. год.