

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

Број одлуке		28.04.2023	
Одлука	Број	Свој	Вредност
095	4194		

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-172/37 од 21.03.2023. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Валентине Милеуснић под називом:

*„Време и васкуларни фактори ризика као предиктори степена функционалности након механичке тромбектомије код пацијената са клиничком сликом акутног исхемијског мозданог удара“*

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у следећем саставу:

- **Проф. др Радиша Војиновић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник;
- **Доц. др Александар Гавриловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан;
- **Проф. др Ранко Раичевић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

## **2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат Валентина Милеуснић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

### **2.1 Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације**

Употреба МТ за АИМУ је све већа, са све више доказа о њеној изводљивости и безбедности. МТ за лечење АИМУ услед оклузије великих крвних судова значајно је еволуирала објављивањем вишеструких позитивних испитивања МТ и покренула промену парадигме и нову еру у лечењу АИМУ. Успешна реперфузија повећава вероватноћу тромесечне функционалне независности. Камен темељац ефикасне неге АИМУ и даље је правовремени реперфузиони третман. Разне студије сугеришу да у поређењу са само медицинском негом у одабраној групи пацијената, МТ као додаток интравенској тромболизи, изведена у року од шест до осам сати након првих симптома исхемијског možданог удара великих крвних судова у предњој možданој циркулацији даје корисне функционалне исходе, без већих штетних ефеката.

Студија која је процењивала клиничку корист од МТ код пацијената са АИМУ показала је да је код 71,1% пацијената постигнут одличан исход реканализације, а код 82,9% повољан исход.

Васкуларни фактори ризика за АИМУ су хипертензија (ХТА), хиперлиппротеинемија (ХЛП), атријална фибрилација (АФ), дијабетес мелитус (ДМ), раније доказани možдани удар (МУ).

Постоје две основне дилеме код функционалног исхода пацијената код којих је примењена МТ. Прва од њих је време, да ли је у првим сатима од симптома АИМУ постигнута реканализација једнака већој функционалности пацијента на модификованој Ранкин скали (mRS). Друга дилема је да ли пацијент са мањим бројем васкуларних фактора ризика пре МТ даје корисне функционалне исходе.

## 2.2 Процена научног доприноса крајњег исхода рада

МУ је други водећи узрок смртности и трећи водећи узрок инвалидитета у свету.

Упркос неколико ефикасних стратегија превенције МУ, епидемија МУ и даље представља водећи узрок трајног инвалидитета.

Постоји стална борба како смањити степен инвалидитета код пацијената. Савремени акутни третман АИМУ, механичка тромбектомија, обезбеђује мањи степен инвалидитета код пацијената.

Васкуларни фактори ризика код пацијената доводе до појаве и учесталости АИМУ.

Резултати овог истраживања могу да допринесу препознавању фактора који ће довести до веће ефикасности, бољег исхода и смањења нежељених догађаја код пацијената код којих је ендоваскуларни третман започет у што краћем временском периоду од почетка тегоба АИМУ.

Ранији цереброваскуларни догађај итекако утиче на сам исход опоравка и клиничке слике код пацијената подвргнутих ендоваскуларном третману у наредном цереброваскуларном догађају.

## 2.3 Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

**Наслов:** *„Време и васкуларни фактори ризика као предиктори степена функционалности након механичке тромбектомије код пацијената са клиничком сликом акутног исхемијског мозданог удара“*

### **Циљеви:**

1. Утврдити проценат пацијената са успешном реваскуларизацијом на крају свих МТ радиолошким критеријумом за степен реканализације крвног суда (ТИЦИ скалом).
2. Утврдити степен инвалидитета процењен укупном дистрибуцијом мРс и промену резултата на скали мозданог удара Националног института за здравље (НИХСС).
3. Утврдити морталитет као повезани озбиљни нежељени догађај МТ код пацијената са оклузијом великих крвних судова.

### Хипотезе:

1. Процент пацијената са успешном ревакуларизацијом био је већи у групи пацијената код којих је МТ започета у прва 4 сата од појаве клиничких симптома АИМУ у односу на пацијенте код којих је интервенција започета након 4 сата од појаве клиничких симптома АИМУ.
2. Процент пацијената са успешном ревакуларизацијом био је већи у групи пацијената са оклузијом крвног суда насталом на терену раније стенозе која је у даљем току решавана акутним стентингом у односу на групу пацијената код којих је МТ рађена без стента.
3. Постоје значајне разлике у исходу клиничке ефикасности примене МТ на скали НИХСС и резултата мРс код пацијената код којих је реканализација учињена у прва 4 сата од настанка клиничке слике АИМУ у односу на пацијенте код којих је интервенција урађена након 4 сата. НИХСС и мРс праћени су 30 и 90 дана након хоспитализације.
4. Не постоје значајне разлике у исходу клиничке ефикасности примене МТ на скали НИХСС и резултата мРС код пацијената код којих је стеноза решавана акутним стентингом у односу на групу пацијената код којих је МТ рађена без стента.
5. Не постоје значајне разлике у морталитету као нежељеном догађају између испитиваних група пацијената.
6. Процент пацијената са успешном ревакуларизацијом и клиничком ефикасношћу био је већи у групи пацијената код којих је постојао највише један васкуларни фактор ризика у односу на пацијенте код којих је постојало више удружених васкуларних фактора ризика.
7. Постоји значајна разлика у исходу клиничке ефикасности на скали НИХСС и резултата мРс праћених 30. и 90. дана након хоспитализације, код пацијената који су отпуштени са благим неуролошким дефицитом.

## **2.4. Методе истраживања**

Извор података ће представљати ретроспективни подаци из медицинске документације пацијената који су лечени у Специјалној болници за цереброваскуларне болести „Свети Сава“ Београд у периоду од 01.03.2014. до 31.12.2020. године, са дијагнозом оклузија крвног суда главе и/или врата и клиничком сликом АИМУ, који су задовољавали критеријуме за МТ, а код којих су при пријему у болницу опсервирани постојећи васкуларни фактори ризика.

### **2.4.1. Врста студије**

Истраживање ће бити спроведено као опсервациона, клиничка, у кохорти угњеждена, уницентрична студија, случај контрола.

Истраживање ће бити спроведено након прибављања одобрења Етичког одбора референтне установе. Истраживање се придржава правила Хелсиншке декларације и Добре клиничке праксе.

### **2.4.2. Популација која се истражује**

Популацију у овом истраживању чиниће 135 пацијената оба пола, старости 18 и више година, који су у периоду од 01.03.2014. до 31.12.2020. године, лечени са дијагнозом оклузија крвног суда главе и/или врата са клиничком сликом АИМУ, задовољавали су критеријуме за МТ, а код којих су при пријему у болницу опсервирани постојећи васкуларни фактори ризика.

Пацијенти су подељени у две групе у односу на параметар времена од настанка клиничке слике АИМУ до времена почетка МТ. Испитивану групу чине пацијенти код којих је реканализација започета у прва 4 сата од настанка тегоба, а контролну групу чине пацијенти код којих је реканализација започета након четвртог сата. Према локализацији тромботичних маса у крвном суду пацијенти су подељени у подгрупе, пацијенти са оклузијом крвног суда насталом на терену раније стенозе која је у даљем току решавана акутним стентингом и на групу пацијената код којих је тромбектомија рађена без стента. У свим групама пацијената праћена је улога присутних васкуларних фактора ризика.

### **2.4.3. Узорковање**

Подаци о садашњој болести добијени су методом узимања анамнезе и/или хетероанамнезе. Узима се анамнеза и/или хетероанамнеза, обавља се неуролошки преглед и скоровање НИХСС скалом и соматски преглед свим пацијентима са клиничком сликом АИМУ. Индикује се компјутеризована томографија (ЦТ) ендокранијума без контраста и ЦТ ангиографија (ЦТА) крвних судова врата и главе, обављају се рутинске лабораторијске анализе и рентген (РТГ) плућа. При пријему у болницу рутински су рађене лабораторијске анализе: крвна слика, протромбинско време (ИНР), активирано парцијално тромбoplastинско време (аПТТ), гликемија, уреа, креатинин, натријум и калијум.

### **2.4.4. Варијабле које се мере у студији**

Према основном нацрту ове студије као независне варијабле (предиктори) биће време, васкуларни фактори ризика (ХТА, АФ, ДМ, ХЛП), доказано постојање ранијег МУ и примењена тромболитичка терапија. Главна зависна варијабла (исход) биће проценат пацијената са успешном ревакуларизацијом скорован ТИЦИ скалом и праћен налазом контролног ЦТ ендокранијума без контраста (примарни исход) и степен инвалидитета праћен НИХСС и мРс скалом (секундарни исход).

### **2.4.5. Снага студије и величина узорка**

Статистичка анализа ће обухватити прорачун величине узорка и статистичку обраду прикупљених података.

#### ***Прорачун величине студијског узорка***

Процена величине узорка учињена је на основу података из студије сличног дизајна у којој је коришћена мРс (14). У тој студији медијане и интерквартилни ранг мРс скорова у две функционалне групе, са 67 и 36 испитаника на крају лечења су били 4 (3-4) и 5 (4-5), са значајном статистичком разликом ( $p < 0,01$ ). Дакле, разлика од 1 бода на мРс скали се показала као клинички значајна. Процена средње вредности и стандардне девијације у

тој студији је учињена уз помоћ одговарајућег статистичког „online“ калкулатора, на вредности  $3.65 \pm 0.76$  и  $4.64 \pm 0.77$

(<https://www.math.hkbu.edu.hk/~tongt/papers/median2mean.html>).

Студијски узорак је израчунат узимајући алфа грешку ( $\alpha$ ) од 0,025 и снагу студије од 0,9, дате параметре средњих вредности и стандардне девијације, за Студентов Т-тест (два независна узорка), упоређујући групе између себе (у оба смера), у односу 1:1, према статистичком програму G\*Power v3.1. (15). Строжији услови алфа грешке и снаге студије су одабрани због претпоставке непараметарске расподеле (веће расипање података). На основу наведеног, укупни узорак је прорачун на 70 пацијената, а ради сценарија сигурности везано за могућу непараметарску расподелу он је увећан за 15% (16). Укупни студијски узорак је коначно утврђен на најмање 80 пацијената, од чега најмање 40 у експерименталној и најмање 40 у контролној групи испитаника.

#### 2.4.6. Статистичка анализа

У статистичкој обради података биће коришћени параметри дескриптивне статистике: фреквенције, проценти, средња вредност, медијана, стандардна девијација (СД) и распон. Резултати ће, осим текстуално, бити приказани табеларно и графички. За испитивање сагласности узорачких расподела нумеричких података са нормалном расподелом, користиће се графици: „Normal Q-Q Plot” и Хистограм као и „Kolmogorov-Smirnov” тест. Статистичка значајност ће бити одређена Студент-овим Т тестом и „ANOVA” тестом за узорке који имају нормалну расподелу и „Mann-Whitney” и „Kruskal-Wallis” тестом за узорке који немају нормалну расподелу. Други статистички тестови (нпр. корелација) биће коришћени сходно резултатима основне, експлоративне анализе. Коришћењем униваријабилне линеарне и логистичке регресије испитаће се самостални утицај испитиваних независних и збуњујућих варијабли на исходе квалитета живота. Симултани утицај одабраних, значајних варијабли биће потом испитан у моделу мултиваријабилне линеарне и логистичке регресије. Статистичка значајност вероватноћа испитиваних разлика у вредностима варијабли између студијских група биће претпостављена за  $p < 0.05$ . Сви статистички прорачуни биће изведени употребом стандардног програмског пакета „SPSS v20.0”.

## **2.5. Значај истраживања за развој науке**

Резултати овог истраживања треба да допринесу бољем разумевању МТ као терапијског поступка код пацијената са клиничком сликом АИМУ и оклузијом великих крвних судова главе и/или врата.

## **2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје**

Тема докторске дисертације и планирано истраживање су оригинални јер ова студија, као прва урађена студија у нашој земљи, има за циљ да обухвати мултидисциплинарни приступ и покаже високи степен ефикасности, бољег исхода и мање нежељених догађаја примене МТ код пацијената са клиничком сликом АИМУ и постојећим васкуларним факторима ризика, код којих је МТ започета у што краћем временском периоду.

## **2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата**

Валентина Милеуснић, специјалиста неурологије, рођена је 1971.год у Бијелом Пољу. Дипломирала на Медицинском факултету Нови Сад 2001. год и почиње да ради у Општој болници Сента. Специјалистичке студије из области неурологије завршила на Медицинском факултету у Београду 2010. год. Од 2012. године до јула 2020. год радила у Специјалној болници за цереброваскуларне болести Свети Сава, где је од 2014. године радила као неуроинтензивиста на одељењу Интервентне неурорадиологије. У марту 2014. године селектовала пацијента за први ендоваскуларни третман механичке екстракције тромба у нашој земљи, а од 2019.год је национални координатор Angels initiative ESO. У нашој земљи редовним упућивањем на обуку у европске центре шири мрежу организације збрињавања можданог удара у што краћем временском периоду. 2021. године почиње да ради на Институту за кардиоваскуларне болести Дедиње, а потом 2022. прелази у КБЦ Бежанијска Коса.

2018. године иницирала је прављење прве националне базе у Европском регистру за збрињавање пацијената са можданим ударом RES-Q.

Учествовала у изради и објављивању књига Водич за механичку екстракцију тромба код акутног исхемијског можданог удара, Протокол за интервентне неурорадиолошке процедуре и један је од аутора у књизи Спортска медицина за област неурологије.



Као први аутор објавила један рад у целини у часопису категорије M51, који се публикује на једном од водећих страних језика, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

1. **Mileusnic V**, Zecevic A, Culafic S, Boskovic Matic T. *Persistent foramen ovale associated with systemic lupus as a cause of acute ischemic stroke - a case report*. Ser J Exp Clin Res. 2022; doi:10.2478/sjecr-2022-0015. **M51**

### 3. Предлог ментора

За ментора се предлаже доц. др Татјана Бошковић Матић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија.

Доц. др Татјана Бошковић Матић испуњава све услове за ментора докторске дисертације у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским студијама.

Доц. др Татјана Бошковић Матић поседује стручне и научне квалификације у складу са предметом истраживања и планираним методолошким приступом.

#### 3.1. Компетентност ментора

1. Vucic V, Radovanovic S, Radevic S, Savkovic Z, Mihailovic N, Mihaljevic O, Macuzic IZ, Djordjic M, Gavrilovic A, **Matic TB**. Mental Health Assessment of Cancer Patients: Prevalence and Predictive Factors of Depression and Anxiety. Iran J Public Health. 2021;50(10):2017-2027.
2. **Matic TB**, Toncev G, Gavrilovic A, Aleksić D. Suffering from Cerebral Small Vessel Disease with and without Metabolic Syndrome. Open Med (Wars). 2019;14:479-484.
3. Aleksic D, Miletic-Drakulic S, **Boskovic-Matic T**, Simovic S, Toncev G. Unusual case of stroke related to Kocuria Kristinae endocarditis treated with surgical procedure. Hippokratia. 2016;20(3):231-234.
4. Gavrilovic A, Toncev G, **Boskovic Matic T**, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients. Acta Neurol Belg. 2019;119(3):403-410.
5. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, Maynard GA, Steg PG, Weitz JI, Suh E, Spiro TE, Barnathan ES, Raskob GE; **Tatjana Boskovic**

**Matic**,...MARINER Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. N Engl J Med. 2018;379(12):1118-1127.

6. Steinman L, Fox E, Hartung HP, Alvarez E, Qian P, Wray S, Robertson D, Huang D, Selmaj K, Wynn D, Cutter G, Mok K, Hsu Y, Xu Y, Weiss MS, Bosco JA, Power SA, Lee L, Miskin HP, Cree BAC; **Tatjana Boskovic-Matic** ULTIMATE I and ULTIMATE II Investigators. Ublituximab versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2022 25;387(8):704-714.

#### **4. Научна област дисертације**

Медицина.

##### **4.1. Научна област чланова комисије**

1. проф. др Радиша Војиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник;
2. доц. др Александар Гавриловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан;
3. проф. др Ранко Раичевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан.

Сви предложени чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Валентине Милеуснић имају стручне и научне компетенције подударне са предметом истраживања.

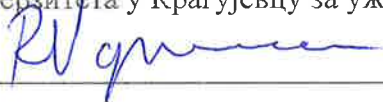
## Закључак и предлог комисије

На основу увида у резултате досадашњег научно истраживачког рада кандидата Валентине Милеуснић, комисија закључује да кандидат испуњава услове да приступи изради докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, и методологија је јасна.

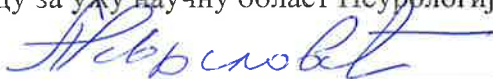
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Валентине Милеуснић под називом: **„Време и васкуларни фактори ризика као предиктори степена функционалности након механичке тромбектомије код пацијената са клиничком сликом акутног исхемијског možданог удара“** и одобри њену израду.

Чланови комисије:

Проф. др Радиша Војиновић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник;



Доц.др Александар Гавриловић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан;



Проф. др Ранко Раичевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан.



Крагујевац, април 2023.

