

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-919/23 од 05.10.2016 године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Татјане Бошковић Матић, под називом:

„Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“.

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је Комисија у саставу:

1. Проф.др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. Доц.др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
- 3.Проф.др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране 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 о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Татјана Бошковић Матић рођена 13 децембра 1971. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу. Уписала Медицински факулте у Крагујевцу 1990. године и дипломирала 1997. године са средњом оценом 8.37. Лекарски стаж обавила у оквиру КЦ „Крагујевац“ и положила стручни испит 1998 године. Од 1998. до 1999 године радила као стручни сарадник Медицинског факултета на Клиници за неурологију. Специјализацију из неурологије започела 1999.године и завршила 2003. године на Медицинском факултету у Београду. Од 2007 године начелник је Одељења за цереброваскуларне болести. Запослена је и као асистент на катедри за неурологију, Факултета Медицинских наука у Крагујевцу.

Докторске акедемске студије упусала 2009/10 године, а усмени докторски испит положила 19.10.2013.године са оценом десет (10). Полазник је више домаћих и

међународних курсева из области цереброваскуларних болести које је са успехом завршила.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“

Предмет: ове студије је да утврди присуство и степен когнитивне дисфункције, присуство метаболичког синдрома, учесталост и тежину депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, као и њихов степен разлике код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга и да утврди да ли метаболички синдром корелира са депресијом код болесника са болешћу малих крвних судова.

Хипотеза: да постоји когнитивна дисфункција код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, да су когнитивна оштећења вероватнија код лакунарних инфарта него код лезија беле масе, да је метаболички синдром чешћи код болесника са болешћу малих крвних судова мозга и да постоји корелација између присуства метаболичког синдрома и депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је објављен један рад у целини у рецензираном часопису у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

Bošković-Matić T, Gavrilović A, Simović S, Aleksić D, Vesić K, Azanjac-Arsić A, Tončev S, Miletić-Drakulić S. Specific polymorphism 4G/5G gene for PAI-1 as a possible cause cerebral venous thrombosis. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research DOI: 10.1515/SJECR-2016-0038.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Болест малих крвних судова мозга подразумева неколико клиничких синдрома који проистичу из оштећења зида или зачепљења малих крвних судова унутар можданог ткива. Одговорна је за око 20-30% свих можданих удара. Болест се дијагностикује искључиво неурорадиолошки, односно налазом на магнетној резонанци ендокранијума где се визуелизују лакунарни (појединачни или мултипли) инфаркти у сивој маси или конфлуентне, сливене лезије у белој маси. Клинички се манифестује неурошким симптомима и когнитивним дисфункцијама, али и такозваним меким неуролошким знацима који могу бити и асимптоматски или са оскудним симптомима које пацијенти често занемарују. Није необично ни присуство депресије код ових болесника. Један од потенцијалних фактора за настанак болести малих крвних судова мозга је метаболички синдром, мада су досадашњи резултати оскудни и неусаглашени.

Метаболички синдром (синдром X) представља низ удружених метаболичких поремећаја који обухватају: гојазност, повишен ниво шећера у крви, хипертензију, хиперлипидемију и отпорност на инсулин .

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије:

Студија би требала да докаже когнитивну дисфункцију код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, вероватнија когнитивна оштећења код лакунарних инфарта него код лезија беле масе, већу учесталост метаболичког синдрома код болести малих крвних судова мозга као и да постоји корелација између присуства метаболичког синдрома и депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга

Значај ове студије био би да покаже да ли је метаболички синдром могући фактор ризика за болест малих крвних судова и да ли присуство метаболичког синдрома корелира са депресијом код ових пацијената.

Циљеви и хипотезе студије:

А. Основни циљ истраживања је испитивање повезаности когнитивне дисфункције у зависности од постојања болести малих крвних судова мозга и метаболичког синдрома. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни задаци:

1. Утврдити присуство и степен когнитивне дисфункције код болесника са болешћу малих крвних судова мозга
2. Утврдити да ли се присуство и степен когнитивне дисфункције разликује код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга
3. Утврдити учесталост присуства метаболичког синдрома код болесника са болешћу малих крвних судова мозга
4. Утврдити да ли се учесталост метаболичког синдрома разликује код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга
5. Утврдити учесталост и тежину депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга
6. Утврдити да ли се учесталост и тежина депресије разликује код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга
7. Утврдити да ли учесталост присуства метаболичког синдрома корелира са депресијом код болесника са болешћу малих крвних судова мозга

Б. Радне хипотезе испитивања

1. Да постоји когнитивна дисфункција код болесника са болешћу малих крвних судова мозга
2. Да су когнитивна оштећења вероватнија код лакунарних инфарта него код лезија беле масе
3. Да је метаболички синдром чешћи код болесника са малим крвним судовима мозга
4. Да постоји корелација између присуства метаболичког синдрома и депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Болест малих крвних судова мозга подразумева неколико клиничких синдрома који проистичу из оштећења зида или зачепљења малих крвних судова унутар можданог ткива. Клинички се манифестује неурошким симптомима и когнитивним дисфункцијама. Није необично ни присуство депресије код ових болесника, што може резултирати псеудокогнитивним дисфункцијама, мада има мишљења и да се ради о такозваној органски узрокованој депресији. Један од потенцијалних фактора за настанак болести малих крвних судова мозга је метаболички синдром, мада су досадашњи резултати оскудни и неусаглашени.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Студија је дизајнирана као клиничка, неинтервентна, опсервациона студија пресека.

2.7.2 Популација која се истражује

Истраживање ће се спровести код пацијената који су хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Крагујевцу у периоду од 01.02.2017. до 31.12.2017 године код којих је неурорадиолошки потврђена болест малих крвних судова (магнетном резонанцом ендокранијума). Биће укључено 50 адултних болесника са болешћу малих крвних судова мозга (25 са лакунарним инфарктима и 25 са исхемијским лезијама беле масе). Контролну групу чиниће 25 неуролошких пацијената са уредним налазом на магнетној резонанци ендокранијума сличног пола и старости. Пацијенти и контролна група ће пре укључења потписивати образац о сагласности за учешће у студији у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GSP) и претходним одобрењем надлежног Етичког комитета.

Неће бити укључени пацијенти који имају дијабетес мелитус јер је то један од познатих фактора ризика за болест малих крвних судова мозга. Искључујући критеријуми ће такође бити: употреба терапије која утиче на испитиване функције (утиче на когнитивне функције и депресивност), урођене и стечене болести хемостазе, системске болести везивног ткива, повреда протокола студије.

2.7.3 Материјал и методе

По пријему пацијената на Клинику за неурологију КЦ Крагујевац обавиће се:

Дан 1: физикални преглед, неурошки преглед, мерење виталних параметара (пулс, артеријска тензија, телесна температура, телесна тежина, телесна висина и обим струка), ЕКГ

Дан 2-7: MR ендокранијума, узимање узорка крви за биохемијске анализе: липидограм, мокраћну киселину, С реактивни протеин и OGTT (0, 30 и 120 минут) са одређивањем гликемије и инсулинемије.

Дан 30+/-5: тестови за процену когнитивних функција Монреалска скала когниције, као и процена присуства психичког поремећаја депресије применом Бекове скале за процену депресивности.

За процену когниције користиће се Монреалска скала (Монреалска процена когниције-српска верзија) коју је направио неуролог Dr. Ziad Nasreddine. Тест обухвата испитивање пажње, концентрације, меморије, извршних функција, језика, визуелноконструкционих способности, концептуализацију, рачунање и оријентацију. Једноставан је и брз за извођење, потребно је десетак минута за његову реализацију. Функције које ће бити испитане су: пажња, концентрација, оријентација, памћење, апстрактно мишљење, вербална флуентност.

За процену депресивности користиће се Бекова скала за процену депресивности, скалу попуњава пацијент, време попуњавања је пет до десет минута и ово је најчешће коришћена скала за процену јачине симптома депресије како у свакодневном клиничком раду тако и у истраживањима.

2.7.4 Варијабле које се мере у студији:

Независне варијаблесе:

1. Основне карактеристике пацијента - животна доб, пол, највиши завршени степен образовања.
2. Витални параметри (пулс, артеријска тензија, телесна температура, телесна маса, телесна висина и обим струка) и ЕКГ (патолошки или нормалан).

3. Биохемијске анализе: липидограм, мокраћна киселина, C реактивни протеин и OGTT (0, 30 и 120 минут) са одређивањем гликемије и инсулинемијом

Зависне варијабле:

1. когнитивни статус
2. присуство метаболичког синдрома
3. скала депресије

2.7.5 Снага студије и величина узорка:

Величина узорка одређена у складу са примарном хипотезом. Почетни параметри за одређивање величина група били су: снага студије $1-\beta=0.8$, вероватноћа грешке првог типа $\alpha=0.05$ и effect size од 0.3 за Chi-squared тест. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма (G*Power software 3.2.111) за Chi-squared тест у облику таблица контингенције израчуната је укупна величина узорка од 88 испитаника (Factors in Cerebral Microangiopathy Patients. PLoS One. 2013; 8(2): e53455. Okroglic S, Widmann CN, Urbach H, Scheltens P, Heneka MT. Clinical Symptoms and Risk). Величина узорка повећана је за 30%, па укупна величина узорка износи 120 испитаника и то 80 пацијената у испитиваној групи (40 са лакунарних инфарктом и 40 са лезијама беле масе) и 40 испитаника у контролној групи.

2.7.6 Статистичка обрада података:

Статистичка анализа ће бити рађена у програмском пакету SPSS (верзија 15.0, SPSS Inc. Chicago, IL). Сви подаци биће приказани и анализирани адекватним статистичким методама примереним типу и врсти података. За дескрипцију нумеричких података користиће се дескриптивне методе и то аритметичком средином и медијаном од средњих вредности, а од мера варијабилитета стандардном девијацијом, коефицијентом варијације и стандардном грешком, као и минималном и максималном вредношћу. Релативни бројеви ће бити приказани у свим табелама.

За поређење средњих вредности континуираних варијабли користиће се Studentov t-тест или анализа варијансе (ANOVA), односно алтернативни непараметријски тест уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу теста Kolmogorov-Smirnov. Разлику између процентуалне заступљености између група, испитиваћемо χ^2 тестом. Статистички значајним сматраће се сви резултати где је вероватноћа хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Сви статистички прорачуни биће урађени и приказани табеларно и графички.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекујемо да испитивање покаже когнитивну дисфункцију код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, вероватнија когнитивна оштећења код лакунарних инфарта него код лезија беле масе, већу учесталост метаболичког синдрома код болести малих крвних судова мозга, као и да постоји корелација између присуства метаболичког синдрома и депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга.

Значај ове студије био би да покаже да ли је метаболички синдром могући фактор ризика за болест малих крвних судова и да ли присуство метаболичког синдрома корелира са депресијом код ових пацијената.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Болест малих крвних судова мозга подразумева неколико клиничких синдрома који проистичу из оштећења зида или зачепљења малих крвних судова унутар можданог ткива. Одговорна је за око 20-30% свих можданих удара. Болест се дијагностикује искључиво неурорадиолошки, односно налазом на магнетној резонанци ендокранијума где се визуелизују лакунарни (поједнични или мултипли) инфаркти у сивој маси или конфлуентне, сливене лезије у белој маси. Клинички се манифестује неурошким симптомима и когнитивним. Није необично ни присуство депресије код ових болесника. Један од потенцијалних фактора за настанак болести малих крвних судова мозга је метаболички синдром, мада су досадашњи резултати оскудни и неусаглашени. Истраживање ће се спровести код пацијената који су хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Крагујевцу у периоду од 01.02.2017. до 31.12.2017. године код којих је неурорадиолошки потврђена болест малих крвних судова (магнетном резонанцом ендокранијума). Биће укључено 50 адултних болесника са болешћу малих крвних судова мозга (25 са лакунарним инфарктима и 25 са исхемијским лезијама беле масе). Контролну групу чиниће 25 неуролошких пацијената са уредним налазом на магнетној резонанци ендокранијума мечовани по полу и старости. Пацијенти и контролна група ће пре укључења потписивати образац о сагласности за учешће у студији у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GSP) и претходним одобрењем надлежног Етичког комитета.

Неће бити укључени пацијенти који имају дијабетес мелитус јер је то један од познатих фактора ризика за болест малих крвних судова мозга. Искључујући критеријуми ће такође бити: употреба терапије која утиче на испитиване функције (утиче на когнитивне функције и депресивност), урођене и стечене болести хемостазе, системске болести везивног ткива, повреда протокола студије.

Случајеви ће бити пацијенти са неурорадиолошки потврђеном болешћу малих крвних судова, а контроле неуролошки пацијенати са уредним налазом на магнетној резонанци ендокранијума мечовани по полу и старости. Неурорадиолошка дијагностика (MR ендокранијума), мерење виталних параметара и лабораторијски тестови биће спроведени на почетку хоспитализације, а скале за процену когниције и депресивности након 30+/-5 дана од почетка болести. За процену когниције користиће се Монреалска скала

(Монтреалска процена когниције- српска верзија), а за процену депресивности користиће се Бекова скала за процену депресивности.

Студија ће показати когнитивну дисфункцију код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, вероватнија когнитивна оштећења код лакунарних инфарта него код лезија беле масе, већу учесталост метаболичког синдрома код болести малих крвних судова мозга, као и да постоји корелација између присуства метаболичког синдрома и депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија. Предложени наставник испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора:

Проф.др Гордана Тончев има дугогодишње истраживачко искуство у области експерименталних и клиничких истраживања из области неурологије, посебно у области демиелизационих и васкуларних болести нервног система. Објавила је велики број публикација, међу којим су за ово истраживање од посебног значаја:

1. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G, Kezic MG, Kistic-Tepavcevic D, Dujmovic I, Mesaros S, Miletic-Drakulic S, Pekmezovic A. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med.* 2015 Aug;16(8):1597-602.
2. Miletić S, Tončev G, Jevđić J, Jovanović B, Čanović D. The fatigue and depression in multiple sclerosis: correlation with quality of life. *Arch Biol Sci* 2011; 63(3): 617-622.
3. Toncev G, Milicic B, Toncev S, Samardzic G. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis increases serum uric acid levels. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(5): 505-508.
4. Toncev G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, Boskovic Matic T, Gavrilovic A, Toncev S, Drulovic J, Pekmezovic T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology* 2011; 37(2):102-106.
5. Milojević D, Gajić V, Smailagić J, Đonović N, Tončev G, Gajić S. Biometeorological phases influence on stroke morbidity. *Med Glasnik* 2011; 8(2):229-236.

4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа област: Неуронауке.

5. Научна област чланова комисије:

1. Проф.др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник
2. Доц.др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Проф.др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране за ужу научну област Неурологија, члан

Закључак и предлог комисије:

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Татјане Бошковић Матић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да покаже присуство и степен когнитивне дисфункције код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, присуство и степен когнитивне дисфункције код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга, учесталост присуства метаболичког синдрома код болесника са болешћу малих крвних судова мозга и учесталост и тежину депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Татјане Бошковић Матић бити од великог научног и практичног значаја у смислу што би правовремено откривање когнитивних дисфункција код болесника са болешћу малих крвних судова мозга, као и откривање метаболичког синдрома и депресије код ових пацијената било предуслов адекватнијег психичког функционисања пацијената. Правовремено откривање и лечење поменутих поремећаја код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга би знатно побољшало њихов квалитет живота.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Татјане Бошковић Матић под називом „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“ и одобри њену израду.

Чланови комисије:

1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник

2. Доц.др Владимир Јањић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан

3. Проф.др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране за ужу научну област Неурологија, члан

У Крагујевцу, 19. децембар 2016. године