

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

### ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног  
родитеља и име Рендевски Ксенофон Владимир  
Датум и место рођења 15.09.1979, Битола (Битољ)

Примљено	09. 08. 2018.
Организација	Б р о ј
06	8212

### Основне студије

Универзитет	„Св. Кирил и Методиј” - Скопље
Факултет	Медицински факултет Скопље
Студијски програм	општа медицина
Звање	доктор медицине
Година уписа	1998
Година завршетка	2004
Просечна оцена	9,34

### Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	„Св. Кирил и Методиј” - Скопље
Факултет	Медицински факултет Скопље
Студијски програм	медицина
Звање	магистар медицинских наука
Година уписа	2004
Година завршетка	2015
Просечна оцена	9,75
Научна област	клиничка неурологија
Наслов завршног рада	Прогностичка улога плазматског глутамата у вредновању клиничког исхода код пацијената са спонтаном супратенторијалном интрацеребралном хеморагијом

### Докторске студије

Универзитет	УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
Факултет	МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
Студијски програм	ДАС – медицинске науке
Година уписа	2016
Остварен број ЕСПБ бодова	
Просечна оцена	

### НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације  
ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ БИОХЕМИЈСКИХ, РАДИОЛОШКИХ И КЛИНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА ЗА РАЗВОЈ ПЕРИФОКАЛНОГ МОЖДАНОГ ЕДЕМА И ИСХОД КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНОМ ХЕМОРАГИЈОМ

Име и презиме ментора, звање  
Проф. др Драган Стојанов, Редовни професор

Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације

### ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	112
Број поглавља	6 поглавља
Број слика (шема, графикона)	40
Број табела	30

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА  
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	<p><b>Rendevski V, Aleksovski B, Stojanov D, Aleksovski V, Rendevska AM, Kolevska M, Stojanoski K, Gjorgoski I.</b> Peripheral glutamate and TNF-<math>\alpha</math> levels in patients with intracerebral hemorrhage: Their prognostic values and interactions toward the formation of the edematous volume. <i>Neurologia i Neurochirurgia Polska</i> 2018;52(2):207-214 <a href="https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.10.003">https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.10.003</a></p> <p>Студија испитује прогностичке вредности, допринос и интеракције плазматског глутамата и TNF-<math>\alpha</math> у развоју перифокалног едема код пацијената са интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ). И периферни глутамат и нивои TNF-<math>\alpha</math> при пријему процијени су као значајни предиктори за настанак перифокалног едема пет дана након ИЦХ, које доприносе независно, без ефекта интеракције. Резултати подржавају идеју о значају глутамата и TNF-<math>\alpha</math> као периферни маркери за ексцитотоксичност и упале код болесника са ИЦХ. Развијени модели регресије за предвиђање развоја едема, могу бити од користи приликом доношења одлуке између конзервативног и хируршког третмана у клиничкој пракси.</p>	M21 0.857
2	<p><b>Rendevski V, Aleksovski B, Stojanov D, Mihajlovska Rendevska A, Aleksovski V, Baneva-Dolnenec N, Nikodijevic D, Gudeva-Nikovska D.</b> Validation of the ELISA Method for Quantitative Detection of TNF-<math>\alpha</math> in Patients with Intracerebral Hemorrhage. <i>Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences</i> 2017;5(6):703-707. <a href="https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.170">https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.170</a></p> <p>Студија испитује осетљивост и валидност комерцијалних ЕЛИСА тестова за квантитативну детекцију TNF-<math>\alpha</math> код пацијената са ИЦХ. Уочили смо ниске стандардне девијације апсорбанце за сваки стандард, као и код узорака здраве контроле и пацијента са ИЦХ. Стандардна додатна серија такође је потврдила високу осетљивост и репродукцибилност теста. Исто тако, кад се дода људска плазма у реконституисане стандарде, визуелне анализе добијених спектра, показале су одсуство било каквих матричних ефеката. Према томе, комерцијални ЕЛИСА тестови могу се користити у клиничкој пракси за потребе скрининга нивоа TNF-<math>\alpha</math> у плазми код пацијента са ИЦХ.</p>	M52
3	<p><b>Rendevski V, Stojanov D, Aleksovski B, Mihajlovska Rendevska A, Chaparoski A, Ugurlar D, Aleksovski V, Baneva N, Gjorgoski I.</b> Surgical Outcome in Patients with Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. <i>Acta facultatis medicae Naissensis</i> 2017;34(4):265-273. <a href="https://doi.org/10.1515/afmnai-2017-0028">https://doi.org/10.1515/afmnai-2017-0028</a></p> <p>Циљ рада био је процена исхода код пацијента са спонтаном супратенторијалном интрацеребралном хеморагијом (ИЦХ) након хируршке интервенције, у односу на иницијалне клиничке и демографске карактеристике. Хируршки третман био је успешан код 37% пацијената, док је код 63% неуспешан. Открили смо значајну негативну корелацију између Glasgow Coma Scale (GCS) скорa на пријему и Glasgow Outcome Scale (GOS) скорa након три месеца, што указује на гори неуролошки исход код пацијената са почетним нижим GCS скором. Хируршки исход код пацијената са ИЦХ није био под утицајем пола, хемисферне стране и анатомске локализације ИЦХ-а, али је старост пацијента оцењена као значајан фактор за њихов функционални исход.</p>	M51
4	<p><b>Rendevski V, Aleksovski B, Kolevska M, Stojanov D, Dimitrovski K, Mihajlovska Rendevska A, Aleksovski V, Petlickovski A, Trajkov D, Stojanoski K.</b> Effects of data transformation on multivariate analyses in intracerebral hemorrhage. <i>Macedonian pharmaceutical bulletin</i> 2016;62(2):37-42.</p> <p>Овај рад испитује ефекте различитих трансформација података током извођења мултиваријантне регресионе анализе код интрацеребралне хеморагије (ИЦХ).</p> <p>Спроведене су две различите методе за трансформацију података (log трансформација и трансформација квадратног корена). Почетни волумен ИЦХ-а је проучаван коришћењем неколико тестова за skewness, kurtosis, дистрибуцију хистограма и различите квил-квиле (Q-Q) и вероватноће-вероватноће (P-P) графикони као критеријуми за нормалну дистрибуцију. Мултиваријантне анализе за прогнозирање перифокалног едема извршене су коришћењем сирових и трансформисаних података. Наши резултати указују да трансформацију података треба обавити веома пажљиво, јер различити</p>	M52

аналитички резултати доводе до различитих научних закључака.

**НАПОМЕНА:** уколико је кандидат објавио више од 3 рада, додати нове редове у овај део документа

### ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета. ДА НЕ

Кандидат је испунио све предиспитне и испитне обавезе предвиђене Планом и програмом Докторских академских студија – програм Медицинске науке. Резултати истраживања докторске дисертације су публиковани у часопису категорије M21 који се налази на СЦИ листи са *IF*: 0.857. Такође, резултати докторске дисертације су публиковани и у три часописа националног значаја (M52 и M51). Поред тога аутор је или коаутор 4 рада из области теме докторске дисертације.

На основу одлука Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу о именовању Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације (8/19-01-002/18-024 од 27.03.2018.године.), и одлуке Научно-стручног већа за медицинске науке Универзитета у Нишу о именовању ментора (8/19-01-003/18-015 од 07.05.2018. године), кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.

### ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)

Докторска дисертација Асс. мр др. Владимира Рендевског састоји се из следећих поглавља: 1- Увод, 2- Материјал и методе, 3-Резултати, 4-Дискусија, 5-Закључци и 6-Литература.

У **уводном делу** приказан је теоријски осврт на проучавану проблематику. Кандидат наводи епидемиолошке податке о ИЦХ, класификације ИЦХ, факторе ризика, клиничку слику, дијагнозу и лечење ИЦХ. У даљем делу увода, израђен је детаљан преглед литературе о патофизиолошким механизмима који су укључени у секундарна оштећења мозга након ИЦХ, у којима је посебан нагласак стављен на преглед научних студија о улози глутамата (као маркер ексцитотоксичности) и TNF- $\alpha$  (као проинфламаторни маркер). Кандидат тврди да постоји велики основ који подржава теорију укључивања TNF- $\alpha$  у развој перифокалног можданог едема и постоји вероватноћа за значајан ефекат интеракције између ексцитотоксичности и инфламаторних механизма у развоју секундарне повреде, али до сада нема студија које испитују овај ефекат интеракције. Кандидат такође наводи да бројни научни радови указују на ефекат инфламаторних и ексцитотоксичних механизма на секундарна оштећења код модела експерименталних животиња са ИЦХ, но детаљна истраживања у клиничким студијама која би евалуирали њихов ефекат недостају. На основу образложених изазова и мотива, у овој студији су јасно и прецизно постављена 7 циљева, у складу са темом и применом адекватне методологије.

У другом поглављу (**Материјал и методе**), кандидат прво објашњава дизајн студије (проспективна и лонгитудинална студија), након чега описује детаљно како је материјал сакупљен за ову студију (пацијенте са акутном, примарном, супратенторијелном ИЦХ, који су били хоспитализовани у ЈЗУ Универзитетској клиници за неурохирургију и неурологију – Скопље у периоду 01.01.2014 – 31.10.2016. год), који су били критеријуми за укључивање у студију и објашњава примењене методолошке приступе. Биохемијске, радиолошке, клиничке и статистичке методе су детаљно објашњене тако да се истраживање може поновити.

У поглављу **Резултати**, изнет је детаљан преглед добијених резултата истраживања илустрованих бројним графиконима и табелама, који у потпуности произилазе из примењене методологије истраживања. Резултати су обрађени и анализирани коришћењем адекватне статистичке методологије и прегледно су приказани логичким редоследом у односу на постављене циљеве истраживања.

**Дискусија** је обухватила темељно упоређивање добијених резултата са сличним подацима из литературе. Резултати докторске дисертације дискутовани су у светлу савремених сазнања проблематике ИЦХ. Изнети су актуелни подаци из најновије литературе о механизмима дејства глутамата и TNF- $\alpha$  након ИЦХ у корелацији са добијеним резултатима. Такође приказан је значај разумевања патолошких механизма укључених у развој перифокалног можданог едема и лошег неуролошког исхода након ИЦХ, као и прогностички значај испитиваних биохемијских, радиолошких и клиничких варијабли.

**Закључци** су дефинисани јасно, прецизно и директно дају одговоре на постављене циљеве истраживања. Уједно, закључци сумирају прогностичку улогу биохемијских (глутамата и TNF- $\alpha$ ), радиолошких и клиничких параметара за процену развоја едема и клиничког исхода, као што и дају могућност даљег проучавања у овој области.

Последње поглавље, **Литература**, садржи 130 референци наведених према редоследу појављивања. Већина ових радова публикована је у последњих неколико година.

## ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Постављени циљеви у пријави докторске дисертације су у потпуности остварени. Неки од најважнијих остварених циљева у докторској дисертацији су:

1. Наглашена је улога глутамата и TNF- $\alpha$  као значајних периферних маркера за ексцитотоксичности и упале код болесника са ИЦХ.
2. Испитивани су ефекти пола, узраста, анатомске локализације ИЦХ и хемисферне стране на концентрације глутамата и TNF- $\alpha$  код пацијената са ИЦХ.
3. Приказане су међусобне корелације између биохемијских, радиолошких и клиничких параметара код пацијената са ИЦХ.
4. Развијена су неколико модела за предвиђање волумена можданог едема, базираних на иницијалним биохемијским, радиолошким и клиничким варијаблама.
5. Процењена је предиктивна улога иницијалне биохемијске варијабле (TNF- $\alpha$ ) и анатомске локализације ИЦХ-а за прогнозу клиничког исхода, 3 месеца након ИЦХ.
6. Испитана је интеракција између концентрација глутамата и TNF- $\alpha$  у развоју перифокалног едема 5 дана после ИЦХ.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Резултати добијени у споменутој дисертацији су од фундаменталног значаја и послужилиће за боље разумевање прогностичког значаја биохемијских, радиолошких и клиничких параметара за процене развоја перифокалног можданог едема и лошег клиничког исхода након ИЦХ.

Резултати подржавају идеју о значају глутамата и TNF- $\alpha$  као периферних маркера ексцитотоксичности и инфламације код болесника са ИЦХ. Оригиналноост ове дисертације се састоји у томе што су пажљиво развијена неколико модела за предвиђање запремине периферног едема (5 дана након ИЦХ) и клиничког исхода (након 3 месеца), на основу биохемијских, радиолошких и клиничких варијабли при пријему. Истраживан је њихов прогностички капацитет, а употребом софистицираних статистичких метода анализирани су различити модели који би могли помоћи у дилеми између конзервативног лечења и хируршке интервенције у клиничкој пракси.

Оцена самосталности научног рада кандидата (до 100 речи)

Докторска дисертација Асс. мр др. Владимира Рендевског представља његов оригиналан и самосталан научни рад у области медицинских наука из научних дисциплина неурохирургије, неурологије и неурорадиологије.

Самосталност у изради докторске дисертације односи се на све делове дисертације: дизајнирање клиничке студије, узорковање материјала, примену биохемијских, радиолошких и клиничких процедура и статистичку обраду. Кандидат је, такође, самостално налазио и користио савремену литературу из области истраживања и писао радове који садрже резултате докторске дисертације. Све горе наведено указује на изузетну самосталност и склоност кандидата за научно- истраживачки рад.

## ЗАКЉУЧАК (до 100 речи)

Докторска дисертација Асс. мр др. Владимира Рендевског „Прогностички значај биохемијских, радиолошких и клиничких параметара за развој перифокалног можданог едема и исход код пацијената са интрацеребралном хеморагијом“, одговорила је постављеним циљевима у смислу:





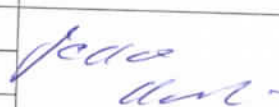
1. актуелности прегледа научне литературе из проучаване области;
2. адекватности примењене методологије;
3. систематизације и илустровања резултата;
4. оригиналног и иновативног тумачења резултата са циљем дефинисаних, прогностичких улога биохемијских, (глутамата и TNF- $\alpha$ ), радиолошких и клиничких варијабли, за процену развоја едема и клиничког исхода након ИЦХ.

Кандидат је објавио четири рада који садрже резултате истраживања у оквиру ове докторске дисертације.

## КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовању Комисије

Датум именовања Комисије

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Проф. др Гордана Коцић	председник	
	медицина (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
2.	Проф. др Драган Стојанов	ментор, члан	
	медицина (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
3.	Проф. др Зоран Радовановић	члан	
	медицина (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	
4.	Проф. др Снежана Лукић	члан	
	медицина (Научна област)	Факултет медицинских наука у Крагујевцу (Установа у којој је запослен)	
5.	Доц. др Весна Николов	члан	
	медицина (Научна област)	Медицински факултет у Нишу (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

.....