

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Срп...	2.9.12.2020	...
05	13/137	...

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању Комисије за оцену завршене докторске дисертације

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-830/14 од 18.11.2020. године, именовани су чланови Комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем“ кандидата Валентине Опанчина, у следећем саставу:

1. **Доц. др Радиша Војиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник
2. **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
3. **Проф. др Јовица Шапоњски**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Валентине Опанчина 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 Валентине Опанчина под називом „Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем“, урађена је под менторством проф. др Снежане Лукић, специјалисте радиологије, субспецијалисте интервентне радиологије, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија. Наведена докторска дисертација представља оригинално

истраживање које се бави испитивањем фактора који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка церебралног вазоспазма који се развија после субарахноидалног крварења изазваног руптуром интракранијалне анеуризме, као и испитивањем фактора који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка одложеног исхемијског неуролошког дефицита, одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног морталитета после анеуризматског субарахноидалног крварења.

Субарахноидално крварење је дефинисано као екстравазација крви у субарахноидални простор. Анеуризматско субарахноидално крварење је врста спонтаног хеморагичног удара који је узрокован руптурираном церебралном анеуризмом. Церебралне анеуризме представљају локална проширења која се налазе на зидовима можданих артерија. Церебрални вазоспазам је најтежа компликација субарахноидалног крварења.

Студија је обухватила све пацијенте којима је први пут, на снимцима начињеним компјутеризованом томографијом, дијагностикована субарахноидална хеморагија изазвана руптуром анеуризме.

Резултати ове тезе су показали је да су забележене вредности INR-а после ендоваскуларне процедуре, код пацијената који нису примали антикоагулантну терапију и забележени леукоцити после емболизације анеуризме, били снажно повезани са цереброваскуларним спазмом, повећавајући његове шансе за 4.4 и 8.4 пута са svakим бројем вредности INR-а, а хиљадама белих крвних зрнаца. На тај начин утврђено је да субарахноидално крварење које је настало услед руптуре церебралне анеуризме ствара ендокранијално инфламаторно стање, чији је интензитет вероватно директно повезан са стварањем вазоспазма, одложеног неуролошког дефицита и одложене исхемије. Такође, утврђено је да је старост пацијента предиктор за настанак одложеног исхемијског неуролошког дефицита, као и да крв у коморском систему мозга повећава шансу за настанак одложене церебралне исхемије 14.7 пута. Осим тога, доказано је да одложени исхемијски неуролошки дефицит снажно утиче на интрахоспитални морталитет и повећава његове шансе 16.3 пута, док повећање вредности урее изнад референтних вредности након ендоваскуларне процедуре, повећава шансу за смрт пацијента 12.6 пута.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*PubMed*“, „*EBSCO*“, „*Scopus*“, „*Cochrane database of systematic reviews*“, „*SCIndeks*“ и „*Google Scholar*“, помоћу следећих кључних речи: „*subarachnoid hemorrhage*“, „*cerebral vasospasm*“, „*delayed cerebral ischemia*“, „*delayed ischemic neurological deficit*“, „*intrahospital mortality*“, „*aneurysm*“ и „*neuroinflammation*“ нису пронађене студије оваквог дизајна и методолошког приступа. На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Валентине Опанчина под називом „**Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

A. Лични подаци

Кандидат др Валентина Опанчина, рођена је 03.12.1989. у Крагујевцу, где је завршила основну школу и Прву крагујевачку гимназију као ђак генерације и носилац Вукове дипломе. Трећу годину средње школе завршила је у Rochester High School у држави Вашингтон, САД, као учесник програма размене ASMYLE и стипендиста Стејт Департамента, а тамо је освојила награду Беле Куће и председника САД за грађански активизам.

Др Валентина је студије медицине уписала на Факултету медицинских наука у Крагујевцу на којем је дипломирала прва у генерацији са највишом просечном оценом, 9.81. Носилац је Награде Српског лекарског друштва за најбољег дипломца доктора медицине у Републици Србији, као и бројних награда на националном и интернационалном нивоу: Награда за најбољег студента Универзитета, Награда Фонда „Проф.др Илија Росић“ за најбољег студента Факултета, Награда Фонда „Михаило Пупин“, стипендија Европског друштва радиолога за усавршавање из неурорадиологије, награда Европског друштва радиолога и усмена презентација рада на ECR, Сакура награда Амбасаде Јапана за научно-истраживачки рад, стипендије Владе СР Немачке.

По завршетку основних студија медицине, уписала је докторске и специјалистичке студије и Правни факултет. Усмени докторски испит положила је 2016.године.

Специјалистичке студије из радиологије завршила је 2020.године и стекла звање специјалисте радиологије. Тренутно је апсолвент на студијама права.

Запослена је у Клиничком центру Крагујевац Одлуком Владе Републике Србије о запошљавању најбољих дипломаца доктора медицине у Србији. Запослена је и у настави на Катедри за радиологију Факултета медицинских наука. Учесник је Пројекта Министарства науке и активно се бави научно-истраживачким радом. Говори енглески, немачки и шпански језик а познаје руски и турски језик.

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

Кандидат Валентина Опанчина аутор је више научних радова у домаћим и међународним часописима и први аутор у раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи чији су резултати саставни део докторске дисертације (рад под редним бројем 1), чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације:

1. **Opancina V**, Lukic S, Jankovic S, Vojinovic R, Mijailovic M. Risk factors for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Open Med (Wars)*. 2020;15(1):598-604. **M23**
2. Pejčić A, Janković SM, **Opančina V**, Babić G, Milosavljević M. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(1):49-59. **M21**
3. Milovanović JR, Janković SM, Pejčić A, Milosavljević M, **Opančina V**, Radonjić V, Protrka Z, Kostić M. Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1381-1389. **M22**
4. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, **Opančina VD**, Pešić NV, Nedeljković TT, Babić GM. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2018;43:1-6. **M22**

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

Сprovedено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађено истраживање се потпуно поклапају. Циљеви истраживања и примењена методологија из пријаве тезе су реализовани у складу са карактеристикама истраживане популације. Докторска дисертација Валентине Опанчина садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и

метод, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 84 стране и има 52 табеле. У поглављу Литература адекватно је цитирано 133 библиографских јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

У уводном делу, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, изложио досадашња сазнања о субарахноидалном крварењу која се односе на дефиницију субарахноидалног крварења као и његову поделу, епидемиологију, етиопатофизиологију и клиничку слику при чему је посебан акценат стављен на приказ анеуризматског субарахноидалног крварења и церебралних анеуризми. У складу са тим, презентовани су и дијагностички модалитети и клиничке скале које се користе код пацијената са субарахноидалним крварењем насталим руптуром церебралне анеуризме. Потом је дат приказ третмана субарахноидалног крварења са посебним акцентом на ендоваскуларни третман руптуриране церебралне анеуризме. У завршном делу приказане су компликације ендоваскуларног третмана са детаљним приказом церебралног вазоспазма при чему је дат опис и патофизиолошких механизма и дијагностике церебралног вазоспазма, а поред тога приказане су и компликације у виду одложеног исхемијског неуролошког дефицита и одложене церебралне исхемије.

У следећем поглављу, јасно су изложени циљеви и хипотезе истраживања обухваћени овом тезом. Примарни циљ студије базирао се на испитивању фактора који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка церебралног вазоспазма који се развија после субарахноидалног крварења изазваног руптуром интракранијалне анеуризме.

Материјал и методологија рада су адекватно и прецизно формулисани и презентовани. Истраживање је дизајнирано као студија пресека. Истраживачку популацију су чинили пацијенти, којима је први пут, на снимцима начињеним компјутеризованом томографијом, дијагностикована субарахноидална хеморагија изазвана руптуром анеуризме, у Служби за радиолошку дијагностику, Клиничког центра у Крагујевцу. Јасно су дефинисани критеријуми за укључење и искључујући критеријуми. Укључујући критеријуми су били: пацијенти старији од 18 година са утврђеном дијагнозом анеуризматског субарахноидалног крварења које се јавља први пут и које је дијагностиковано у Служби за радиолошку дијагностику, Клиничког центра у Крагујевцу у опсервираном периоду, субарахноидална хеморагија потврђена на компјутеризованој томографији мозга на пријему, руптура интракранијалне анеуризме потврђена на дигиталној субтракционој ангиографији, интракранијална анеуризма третирана ендоваскуларном емболизацијом, минимум два контролна СТ мозга након

ендоваскуларне процедуре, дигитална субтракциона ангиографија након емболизације. Критеријуми за неукључивање су били: пацијенти код којих је раније третирана руптурирана интракранијална анеуризма, субарахноидална хеморагија порекла другачијег од анеуризматског, артефакти на компјутеризованој томографији мозга, пацијенткиње које су у тренутку пријема биле трудне, пацијенти са некомплетним релевантним подацима у њиховој медицинској историји болести, пацијенти са озбиљним компликацијама током хоспитализације (попут хепатореналног синдрома). Неопходни подаци за извођење студије су добијени увидом у медицинску документацију пацијената односно анализом историје болести, третмана који је спроведен и имџинг метода које су коришћене у дијагностици овог ентитета. Главне зависне варијабле (исходи) истраживања су биле: церебрални вазоспазам, одложени исхемијски неуролошки дефицит, одложена церебрална исхемија, смртни исход. Испитивањем исхода ендоваскуларног третмана руптуриране интракранијалне анеуризме која је изазвала субарахноидално крварење, испитаници су подељени у четири групе: пацијенти код којих је наступио церебрални вазоспазам, пацијенти код којих је наступио одложени исхемијски неуролошки дефицит, пацијенти код којих је наступила одложена церебрална исхемија и пацијенти код којих је наступио смртни исход током хоспиталног боравка. Независне варијабле које су испитиване у овом истраживању биле су: карактеристике пацијента везано за интракранијалну анеуризму (локација анеуризме, величина, висина, ширина анеуризме и ширина врата анеуризме).

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани са 52 табеле. Након примене укључујућих и искључујућих критеријума студије, студија је обухватила и анализирала укупно 66 пацијената, са дијагнозом субарахноидалне хеморагије која је настала услед руптуре интракранијалне анеуризме. Резултати ове тезе су показали је да су забележене вредности INR-а после ендоваскуларне процедуре, код пацијената који нису примали антикоагулантну терапију и забележени леукоцити после емболизације анеуризме, били снажно повезани са цереброваскуларним спазмом, повећавајући његове шансе за 4.4 и 8.4 пута са сваким бројем вредности INR-а, а хиљадама белих крвних зрнаца. Такође, показано је да је старост пацијента предиктор за настанак одложеног исхемијског неуролошког дефицита, као и да постоји веза са бројном вредности леукоцита након ендоваскуларне емболизације анеуризме и настанком одложеног исхемијског неуролошког дефицита. Обрадом података је показана и снажна веза између настанка одложене церебралне исхемије и година пацијента, интравентрикуларне хеморагије и броја леукоцита пре ендоваскуларне емболизације.

Испитивањем смртног исхода код пацијената са субарахноидалним крварењем које је настало руптуром интракранијалне анеуризме која је третирана ендоваскуларном емболизацијом, показано је да су четири фактора у вези са оваквим исходом и то: одложени исхемијски неуролошки дефицит, хеморагија у четвртој мозданој комори, дужина хоспитализације и вредност урее након ендоваскуларне емболизације.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати добијени у оквиру овог истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту како сличних, тако и различитих резултата других аутора. Коментари добијених резултата су адекватни, а начин приказивања чини их изузетно прегледним и разумљивим.

После сумирања главних резултата и закључака спроведеног истраживања, кандидат је адекватно навео сву релевантну литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања. Укупно је цитирано 133 библиографских јединица из домаћих и иностраних научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Валентине Опанчина под називом **„Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем“** по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања садржани су у следећим закључцима:

- 1) SAH настао услед руптуре церебралне анеуризме ствара ендокранијално инфламаторно стање, чији је интензитет вероватно директно повезан са стварањем вазоспазма, одложеног неуролошког дефицита и одложене исхемије.
- 2) Повишене вредности леукоцита после ендоваскуларне интервенције показују снажан утицај на настанак церебралног вазоспазма, као и на настанак одложеног исхемијског неуролошког дефицита и одложене церебралне исхемије, појединачно.
- 3) Постоји снажна повезаност између настанка одложеног исхемијског неуролошког дефицита, који подразумева и присуство ангиографског церебралног вазоспазма, са појавом интрахоспиталног морталитета.

- 4) Повишени INR примећен у нашој студији и његов утицај на церебрални вазоспазам, може одражавати сличан утицај системске упале на каскаду коагулације, а може имати и терапеутски ефекат у будућности.
- 5) Интравентрикуларна хеморагија на иницијалном СТ прегледу главе је снажан предиктор за настанак одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног морталитета, код пацијената са АСАН.
- 6) Важно је праћење функције бубрега и нивоа урее код АСАН пацијената с обзиром да се показало да су повишене вредности урее након ендоваскуларне емболизације анеуризме, значајан фактор ризика за интрахоспитални морталитет.
- 7) Ово истраживање пружа велики допринос у испитивању неколико клиничких ентитета и фактора ризика за њихов настанак, при чему приказује значајне резултате који се могу користити као предиктори за настанак церебралног вазоспазма, одложеног исхемијског неуролошког дефицита, одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног морталитета.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати ове докторске дисертације су од великог значаја у области интервентне радиологије, неурорадиологије, неурологије и ургентне медицине с обзиром на високу стопу морбидитета и морталитета код пацијената са субарахноидалним крварењем, због чега је и важно правовремено препознавање овог ентитета и брз третман, при чему је ендоваскуларни третман руптуриране церебралне анеуризме у већини случајева, третман избора код ових пацијената. Због бројних компликација које могу настати и због чињенице да велики број пацијената не показује потпун опоравак након третмана, важно је испитивање фактора који су повезани са настанком озбиљних и тешких компликација попут церебралног вазоспазма, одложеног исхемијског неуролошког дефицита, одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног морталитета код ових пацијената. У складу са тим, важни су резултати ове тезе којом је доказан настанак неуроинфламаторног стања након субарахноидалног крварења изазваног руптуром церебралне анеуризме. Указано је на важност праћења вредности леукоцита, урее и INR као снажних предиктора испитиваних компликација као и налаза на компјутеризованој томографији мозга, пре свега интравентрикуларне хеморагије у четворој можданој комори као предиктора за интрахоспитални морталитет.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су као оригинални научни рад у часопису индексираном на *SCI* листи (категирија M23):

1. **Ораница V**, Lukic S, Jankovic S, Vojinovic R, Mijailovic M. Risk factors for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Open Med* 2020; 15: 598-604. DOI: 10.1515/med-2020-0169 **M23**

ЗАКЉУЧАК

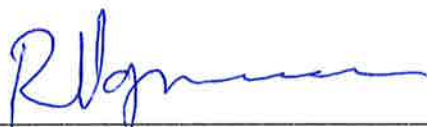
Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Валентине Опанчина под називом „Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем“ сматра да је истраживање у оквиру дисертације базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Валентине Опанчина, урађена под менторством проф. др Снежане Лукић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, представља оригинални научни допринос у домену сагледавања фактора који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка церебралног вазоспазма који се развија после субарахноидалног крварења изазваног руптуром интракранијалне анеуризме, као и испитивањем фактора који су повезани са повећаним или смањеним ризиком од настанка одложеног исхемијског неуролошког дефицита, одложене церебралне исхемије и интрахоспиталног mortalитета после анеуризматског субарахноидалног крварења.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Процена развоја и утицаја церебралног вазоспазма на исход лечења болесника са субарахноидалним крварењем“ кандидата Валентине Опанчина буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

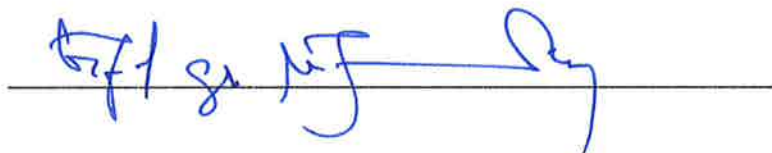
Доц. др Радиша Војиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Радиологија, председник



Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан



Проф. др Јовица Шапоњски, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Радиологија, члан



У Крагујевцу, 11.12.2020. године