

НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ
ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број : 01-2798/3-16 дана 26.03.2014. одређена је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под насловом **"Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе "** кандидата др Жељка Крсмановића .

У Комисију за оцену и одбрану докторске дисертације одређени су:

1. проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник;
2. проф. др Ивана Живановић Мачужић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, члан;
3. проф. др Ранко Раичевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду ВМА, за ужу научну област Неурологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Жељка Крсмановића и подноси Наставно-научном већу следећи извештај:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата др Жељка Крсмановића под називом **"Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе"** представља оригиналну студију у утврђивању места и значаја оштећене венске дренаже ЦНС у мултиплој склерози (МС). Ова студија пружа значајан научни и практични допринос оснажујући чињеницу да хронична церебрална венска инсуфицијенција (ХЦСВИ) није примарни узрок мултипле склерозе али да са другим знаковима оштећене венске дренаже централног нервног система има своје место у патогенетским процесима ове болести, посебно код њене дегенеративне фазе.

Обзиром да истраживање обухвата први атак болести - клинички изолован синдром, као и оболеле са секундарно прогресивном формом болести која представља касну и дегенеративну фазу МС, добијени резултати показују да присуство недовољне венске дренаже централног нервног система је повезано са тежим степеном функционалне онеспособљености и прогресијом болести. Ова студија даје допринос у формирању одговора на питање да ли недовољна венска дренажа ЦНС утиче или прати напредовање болести.

Резултати овог истраживања доприносе дефинисању параклиничког предиктивног маркера тока и прогресије МС, као и успостављању бољег терапијског концепта сваког појединачног болесника. Посебан квалитет је што одређивање испитиваних параметара венске дренаже ЦНС лако доступна и једноставна ултразвучна процедура.

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

Прегледом литературе, прикупљене детаљним и систематским претраживањем медицинских база података, утврђено је да до сада није спроведена студија која на овако свеобухватан начин анализира ултразвучне карактеристике венске дренаже ЦНС код оболелих од МС који нису добијали терапију која модификује природни ток болести. Ова студија на јединствен начин истражује присуство мале и/или сегментно стенозиране вене југуларис интерне (ВЈИ) код болесника са МС и дефинисаним формама болести, различитим степеном функционалне онеспособљености и брзином прогресије болести.

На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Жељка Крсмановића под називом "Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе" представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Жељко Крсмановић, рођен 08. 11.1970. године у Краљеву. Уписао Медицински факултет у Београду 1989. године а дипломирао 1996. У служби опште медицине радио у Здравственом центру "Студеница" у Краљеву до 1999. године. Након тога као професионални официр запошљава се у Војномедицинском центру "Славија" у Београду и ради у служби опште медицине. Започео специјализацију из неурологије 2003.године на Војномедицинској академији у Београду. Специјализацију завршава 2007. године са одличним успехом. Од тада запошљен у Клиници за неурологију Војномедицинске академије као лекар одељења. Од 2014. санитарски потпуковник др Жељко Крсмановић године налази се на дужности Начелника

Кабинета за неврологију, Специјалистичке поликлинике, Војномедицинске академије.

Од стране Националне Школе за неуроангиологију, Удружења за Неуроангиологију Србије, након положених испита у јуну 2009. стекао уверење о оспособљености за самосталну примену, интерпретацију и формирање закључака у неуроангиолошкој ултразвучној дијагностици.

Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписао 2009. године - смер неуронауке.

У оквиру стручног усавршавања активно учествовао на бројним научним скуповима, конгресима и симпозијумима, у земљи и иностранству.

Члан Неуролошке секције Српског лекарског друштва, Друштва неуролога Србије, Удружења за неуроангиологију Србије, ЕФНС ("European Federation of Neurological Societies").

Учесник је неколико међународних клиничких студија из области мултипле склерозе, акутног исхемијског можданог удара и епилепсије. У студији, у којој се испитује употреба интерферона бета 1 б код оболелих од мултипле склерозе, налази се на позицији главног истраживача центра у Војномедицинској академији, а у осталим студијама на месту коистраживача..

Одржао је више предавања на домаћим и међународним стручним скуповима из области цереброваскуларних обољења, мултипле склерозе, неуросонологије од којих је већина акредитована од стране Здравственог савета Србије.

Б. Списак објављених радова

Жељко Крсмановић је аутор и коаутор већег броја стручних радова презентованих у часописима, на међународним и домаћим стручним састанцима и конгресима, од којих су следећи релевантни за овај извештај:

1.Krsmanovic Z, Zivkovic M, Lepic T, Stankovic A, Raicevic R, Dincic E. Small internal jugular veins with restricted outflow are associated with severe multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. BMC NEUROLOGY 2013; 13: 90.
M22 - 5 бодова

2.Krsmanovic Z, Dincic E, Kostic S, Lackovic V, Bajcetic M, Lackovic M, Boskovic Z, Raicevic R. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. VOJNOSANITETSKI PREGLED 2011; 68 (5): 455-459.
M23 - 3 бода

3.Lukic N, Stankovic A, Dincic E, Bundalo M, Krsmanovic Z, Alavantic D, Zivkovic M. The Ala/Ala Genotype of Ppary Pro12 Ala Polymorphism Is Associated with Late Onset of Multiple Sclerosis. ARCHIVES OF BIOLOGICAL SCIENCES 2013; 65 (2): 447-453.
M23 - 3 бода

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

Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација др Жељка Крсмановић је написана на 94 странице. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултате, дискусија, закључци и литература. Рад садржи 11 табела, 11 слика и 11 графикона а у поглављу литература наведено је 179 библиографских јединица.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је кратко, јасно и прецизно, користећи најактуелније литературне податке, изложио тренутна сазнања о етиологији, патогенези, дијагностици и лечењу мултипле склерозе са посебним освртом на њен васкуларни аспект. Кандидат је у уводном делу изнео основне анатомске и физиолошке карактеристике венског система са детаљном анализом одвођења венске крви из ЦНС. Приказао је методе прегледа одвођења венске крви из ЦНС, указујући на значај недовољне венске дренаже ЦНС и на њено место у неуролошким болестима а посебно мултиплој склерози.

У следећем поглављу јасно су изложени циљеви истраживања обухваћени овом тезом. Главни циљ рада је био да се утврди да ли постоји разлика у присуству стања и знакова недовољне венске дренаже ЦНС код оболелих од мултипле склерозе у односу на групу здравих испитаника и да ли је стање недовољне венске дренаже ЦНС у групи оболелих повезано са одређеном формом болести, односно да ли је повезано са степено функционалне онеспособљености и брзином прогресије оболелих, који нису добијали терапију која модификује природни ток МС. Ради детаљнијег сагледавања основног наведеног циља урађена је анализа места и значаја ХЦСВИ, сегментне стенозе вене југуларис интерне (сВЈИ), рефлука у ВЈИ при Валсалвином маневру (ВМ) код болесника са МС и дефинисаним формама болести, различитим степеном функционалне онеспособљености и брзином прогресије болести.

Поглавље материјал и методе истраживања је адекватно и прецизно приказано. Истраживањем је обухваћено 157 оболелих од мултипле склерозе који нису добијали терапију која модификује природни ток болести и 56 контролних испитаника сличних демографских карактеристика. У студију је укључен 21

болесник са клинички изолованим синдромом (КИС) сугестивним за МС, који имају велику вероватноћу да ће развити болест обзиром да на прегледу ендокранијума магнетном резонанцом имају радиолошке знаке МС; 136 болесника са дијагнозом МС постављеном на основу Мек Доналдових критеријума из 2010. године (85 оболелих са релапсно ремитентном – РР формом болести, 51 са секундарно прогресививном - СП формом). Испитаници су били истог етничког порекла, регрутовани међу болесницима који су испитивани у Клиници за неурологију Војномедицинске академије у Београду. Сви учесници у студији су прегледани употребом сонде од 7.5 MHz за екстракранијални ултразвучни преглед вена и артерија врата и сондом од 2.5 MHz за транскранијални преглед дубоких вена мозга на истом апарату ("Power vision 6000 , Toshiba", Токио, Јапан). Мерења су урађена најмање по три пута од стране два независна, едукована неуросонолога и узимана је средња вредност као валидна.

Од интереса су били присуство ХЦСВИ, сегментне стенозе ВЈИ и рефлука у ВЈИ при Валсалвином маневру код: оболелих од МС (КИС, РР и СП форма болести); код болесника са различитим степен функционалне онеспособљености који је оцењиван са ЕДСС (скала са распоном резултата од 0 до 10 који одражава растући функционални дефицит); код оболелих са различитим степеном прогресије болести који је процењиван са МССС (који представља ЕДСС коригован за дужину трајања болести) и временом које је било потребно да се достигне ЕДСС 6.0 (време протекло од почетка болести до достизања скорa 6 на ЕДСС). За статистичку обраду података коришћени су стандардни параметријски и непараметријски тестови.

Резултати испитивања су систематично приказани и добро документовани, првенствено табелама и графиконима. Добијени резултати композитним приступом су показали да болесници са МС немају значајно чешће присуство бар једног од три испитивана фенотипа (ХЦСВИ, сегментна стеноза ВЈИ или рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру) у односу на контролне испитанике у овој студији. Није утврђена статистички значајна разлика у заступљености сегментне стенозе, рефлука у ВЈИ при ВМ код болесника са МС, у односу на испитанике контролне групе. Међутим, утврђена је статистички значајна разлика у заступљености ХЦСВИ код болесника са МС у односу на испитанике контролне групе. Оболели код код којих је детектован

минимум један од испитиваних фенотипова имају значајно дуже трајање МС. Фреквенција присуства бар једног од фенотипова композитним приступом је значајно већа у групи болесника са СП током у односу на пацијенте са РР током. Средње вредности ЕДСС и МССС су значајно веће код пацијената који имају бар један од испитаних фенотипова. Утврђена је и значајно већа учесталост оболелих са ЕДСС ≥ 6 у групи болесника који су позитивни на бар један од фенотипова у односу на оне који су негативни за све. Болесници са минимум једним од три испитивана фенотипа имали су статистички значајно већи однос шанси да достигну ЕДСС 6, и то кориговано на пол и ток болести. Све статистички значајне разлике које су детектоване овим приступом су израженије када су се ХЦСВИ и сегментна стеноза ВЈИ анализирале као засебан фенотип од значаја.

У поглављу дискусија, кандидат детаљно објашњава резултате свог истраживања и пореди их са литературним подацима других аутора из ове области. Указује на различите ставове у светској научној јавности у вези са недовољном венском дренажом ЦНС посебно у односу на етиопатогенетске процесе у МС. Наглашен је одговоран и опрезан коментар сопствених резултата зато што остаје отворено питање да ли недовољна венска дренажа ЦНС утиче или је последица напредовања болести.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под насловом **"Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе"** по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања приказани су у следећим закључцима: Посматрајући целу групу испитаника са МС статистички није показано значајно чешће присуство минимум једаног од три наведена показатеља недовољне венске дренаже ЦНС (ХЦСВИ, сегментна стеноза ВЈИ, рефлукс у ВЈИ при Валсалвином маневру) у односу на испитанике из контролне групе. Међутим, код болесника са СП током болести, са тежим степеном функционалне онеспособљености (ЕДСС ≥ 6), са бржом прогресијом болести (МССС $\geq 5,4$),

присуство минимум једног од три наведена показатеља недовољне венске дренаже ЦНС је статистички значајно чешће у односу на друге болеснике са МС. Та значајност се не одржава када се брзина прогресије болести процењује временским периодом протеклим од почетка болести до достизања степена 6 на ЕДСС. Ипак, све статистички значајне разлике које су детектоване овим присупом су израженије када су се ХЦСВИ и сегментна стеноза ВЈИ анализирали као засебан фенотип од значаја. Ова студија на јединствен начин, користећи лако доступан и безбедан ултразвучни преглед, оригинално истражује учесталост сегментне стенозе ВЈИ користећи два степена стенозе као одреднице (у дужем сегменту површина попречног пресека ВЈИ од 40 mm² односно 30 mm²) и показује статистички значајно њихову повезаност са прогресивним током болести, већим степеном функционалне онеспособљености и бржом прогресијом болести.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијене резултате треба посматрати у светлу потврђених клиничких, радиолошких, имунолошких, хистопатолошких, генетских карактеристика МС са циљем да се што квалитетније утиче на ток болести, онеспособљеност и преживљавање оболелих.

Стање (ХЦСВИ) и знакови (сегментно стенозирана ВЈИ, рефлукс у ВЈИ при Валсавином маневру) недовољне венске дренаже ЦНС, имају своје место у патогенези МС и могу се повезати са високом функционалном онеспособљеношћу оболелих. Присуство сегментно стенозиране ВЈИ могао би бити показатељ теже форме МС и прогресивнијег тока болести, што би у случају да се потврди у следећим испитивањима, могло да има импликације и у одлукама за коју се терапијску опцију у индивидуалном случају треба одредити имајући на уму отворено питање да ли недовољна венска дренажа ЦНС утиче или је последица напредовања болести.

2.7. Начин презентовања резултата научној јавности

Прелиминарни резултати истраживања добијени током израде докторске дисертације су презентовани у часопису међународног значаја:

Krsmanovic Z, Zivkovic M, Lepic T, Stankovic A, Raicevic R, Dincic E. Small internal jugular veins with restricted outflow are associated with severe multiple sclerosis: a sonographer-blinded, case-control ultrasound study. BMC NEUROLOGY 2013; 13: 90. M22 - 5 бодова

Коначни резултати ће бити публиковани у часопису међународног значаја и презентовани на другим стручним скуповима и у програму континуиране медицинске едукације (КМЕ).

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Жељка Крсмановића под називом **"Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе "** сматра да је ово истраживање засновано на савременим сазнањима и прецизно замишљеној методологији, да је адекватно постављено и прецизно спроведено. Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Жељка Крсмановића, под менторством проф. др Евице Динчић , представља оригинални научни допринос у дефинисању параклиничког предиктивног маркера тока и прогресије МС. Ова студија на јединствен начин, користећи лако доступан и безбедан ултразвучни преглед, оригинално истражује учесталост недовољне венске дренаже ЦНС, превасходно сегментно стенозиране ВЈИ код болесника са МС и дефинисаним формама болести, различитим степеном функционалне онеспособљености и брзином прогресије болести.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **"Карактеристике венске дренаже централног нервног система код оболелих од мултипле склерозе "** кандидата др Жељка Крсмановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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

2. проф. др Ивана Живановић Мачужић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Анатомија, члан

3. проф. др Ранко Раичевић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета одбране у Београду ВМА, за ужу научну областа Неурологија , члан.
