

NAUČNO-NASTAVNOM VEĆU

MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U NIŠU

Odboru za doktorske studije

**PREDMET:** Izveštaj komisije za ocenu i odbranu doktorske disertacije doktoranta dr Biljane Živadinović

Odlukom Naučno-nastavnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, broj 04 –KM-84/08, od 04.07.2014. godine na predlog Odbora za posle diplomске studije, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije doktoranta dr Biljane Živadinović pod nazivom: „Učestalost i značaj hipoplazije vertebralne arterije kod infarkta mozga u vertebrobazilarnom slivu“.

1. Prof. dr Mirjana Spasić, redovni profesor, predsednik

2. Prof. dr Zoran Perić, redovni profesor, mentor i član

3. Prof. dr Dragan Stojanov, vanredni profesor, član

4. Prof. dr. Sladjana Petrović, vanredni profesor, član

5. Prof. dr Petar Slankamenac, redovni profesor, član sa Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Komisija posle detaljnog pregleda doktorske disertacije, podnosi sledeći

### IZVEŠTAJ

#### I. Opšti podaci

Dr Biljana Živadinović završila je doktorsku disertaciju pod nazivom „Učestalost i značaj hipoplazije vertebralne arterije kod infarkta mozga u vertebrobazilarnom slivu“. Istraživanje je obavljeno na odeljenju za cerebrovaskularne bolesti i Kabinetu za klinicku neurofiziologiju Klinike za neurologiju, Centru za radiologiju i Centru za medicinsku biohemiju i Kliničkog Centra u Nišu.

#### II Odnos završene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Doktorska disertacija „Učestalost i značaj hipoplazije vertebralne arterije kod infarkta mozga u vertebrobazilarnom slivu“ predstavlja originalan i samostalan naučni rad iz oblasti neurologije, sa dobro postavljenim ciljevima koji su u skladu sa zadatom temom. Naslov teze se u potpunosti podudara sa odobrenim. Metodologija i ciljevi istraživanja su ostali nepromenjeni. Doktorska teza je urađena u naznačenom vremenskom roku.

### III Opis doktorske disertacije

Disertacija je napisana na 94 strane. Sadrži 12 tabela, 12 grafikona, 16 slika, od toga 10 originalnih, 164 navoda iz domaće i strane literature koji su na temu istraživanja. Teza sadrži osam poglavlja: 1.Uvod, 2.Hipoteza,3.Ciljevi istraživanja, 4.Ispitanici i metode istraživanja, 5.Rezultati, 6.Diskusija,7.Zaključci 8.Literatura i 9. Prilozi.

### IV Karakteristike uradjene doktorske disertacije

U **Uvodu** disertacije dat je uvid u anatomske i histološke odlike arterije vertebralis, moguće anatomske varijacije i anomalije krvnog suda, definicija hipoplazije arterije vertebralis(VAH),kao i klinički osvrt na mehanizme nastanka infarkta mozga u vertebrobazilarnom slivu (VBSI)sa posebnim osvrtom na postojanje hipoplazije arterije vertebralis i moguće mehanizme nastanka infarkta mozga kod njenog postojanja.Dat je pregled dijagnostičkih procedura koje učestvuju u postavljanju dijagnoze VAH (Kompjuterizovana tomografska angiografija (CTA)Magnetna rezonantna angiografija (MRA) Color Doppler ehosonografija magistralnih krvnih sudova vrata(CDE)) Akustični evocirani potencijali moždanog stabla(AEP) Somatosenzitivni evocirani potencijali (SSEP).

U poglavlju **Naučno nastavna hipoteza** ,polazeći od stava da je postojanjeVAH od značaja za nastanak VBSI,postavljene su sledeće radne hipoteze:

- 1.Postoji velika učestalost VAH kod pacijenata sa VBSI.
2. VAH predstavlja važan faktor rizika za nastanak VBSI.
- 3.Postoji određena korelacija sa drugim faktorima rizika za nastanak VBSI.
- 4.Postoji podudarnost nalaza CDE sa MRA i CTA .
- 5.Postoje promene u parametrima neurofizioloških metoda ispitivanja moždanog stabla (AEP, CSEP).
6. Postoji pozitivna korelacija između neurofizioloških testova , kliničkog nalaza ishoda bolesti.

**Ciljevi istraživanja** su postavljeni iz navedenih hipoteza i obuhvataju:

1. Učestalost VAH u pacijenata sa VBSI
2. Stepen rizika od oboljevanja od VBSI kod pacijenata sa VAH.
3. Značaj VAH kod postojanja udruženih faktora rizika za nastanak VBSI.
4. Korelaciju između nalaza metodom CDE,sa MRA i CTA.
- 5.Postojanje patoloških nalaza AEP i CSEP u većem procentu kod pacijenata sa VAH.
- 6.Pozitivnu korelaciju nalaza AEP, SSEP, sa kliničkim nalazom i ishodom bolesti.

U poglavlju **Ispitanici i metode istraživanja** prikazana je metodologija rada u izradi doktorske teze koja je uradjena adekvatno postavljenom cilju, zasnovana na savremenim dijagnostičkim

radiološkim i elektrofiziološkim procedurama, savremenim naučnim principima, dosledno sprovedena i detaljno opisana, tako da se može ponoviti i u drugim istraživanjima. Ispitivanjem je obuhvaćena grupa od 50 pacijenata sa dijagnozom VBSI), hospitalizovanih na Klinici za neurologiju Kliničkog Centra Niš. Dijagnoza VBSI postavljena je metodom multislajsne kompjuterizovane tomografije endokranijuma (MSCT), ili u slučajevima, gde je to bilo dostupno, metodom magnetne rezonance endokranijuma (MRI). Svim pacijentima načinjen je pregled magistralnih krvnih sudova vrata metodom CDE. U slučajevima uočene hipoplazije arterije vertebralis (VAH) praćenjem njenih morfoloških i hemodinamskih parametara (promer  $\leq 2$ mm, povišen indeks distalne rezistencije IR) urađena je CTA ekstra i intrakranijalnog segmenta vertebralnog sliva a u pojedinim slučajevima MRA. Pored postojanja VAH u grupi pacijenata sa VBSI praćeni su standardni faktori rizika za moždani udar (hipertenzija, hiperlipidemija, arijalna fibrilacija, ishemijska bolest srca, dijabetes mellitus, pušenje, gojaznost...). Kao kontrolna grupa, analizirana je grupa pacijenata sa nevaskularnom patologijom kojima je CTA radjena iz drugih razloga i nemaju VBSI. Njima je načinjena CTA ili MRA i ispitano postojanje navedenih faktora rizika za nastanak cerebrovaskularne bolesti. Ispitivanu grupu pacijenata činili su oni sa jasnim kliničkim i radiološkim pokazateljima infarkta vertebrobazilarnog sliva. Grupa pacijenata sa dokazanom etiologijom npr: vaskulitis, disekcija AV ili arterije basilaris (AB), Moya Moya Sy, tromboza venskih sinusa, tranzitorni ishemijski atak u vertebro-bazilarnom (zadnjem) slivu nije ušla u ispitivanu grupu.

Podaci su dobijeni iz direktnog intervjua sa pacijentom (auto) i pratioca (heteroanamnezom). Praćeni su: pol, starost, prethodne bolesti i postojanje faktora rizika za nastanak cerebrovaskularnih bolesti. Obavljen je objektivni neurološki i somatski nalaz na prijemu sa obaveznim kardiološkim statusom, i arterijskom tenzijom. Načinjene laboratorijske pretrage obuhvatale su krvnu sliku, glikemiju, vrednosti holesterola (HDL i LDL) triglicerida, ureje, kreatinina, Na, K, fibrinogena.

Zatim su načinjeni MSCT ili MRI endokranijuma, CDE i u grupi pacijenata sa uočenim dijametrom AV koji po definiciji odgovara hipoplaziji, CTA ili MRI ekstra i intrakranijalnog dela karotidnog i vertebralnog sliva.

Svim pacijentima načinjeni su AEPi SSEP. Klinički nalaz skorovan je modifikovanom NIHSS skalom za zadnji sliv.

U ovom poglavlju dat je opis pomenutih metoda (CTA, MRA, CDE magistralnih krvnih sudova vrata, ABR, CSEP) aparata (MSCT General Electronic Healthcare BrightSpeed-Fairfield, Connecticut, United States, MRI Avanto Siemens 1,5T, EP- Sapphire Medelec i Nihon Kohden Neuropack M1) način vršenja pregleda i opis modifikovane NIHSS skale za zadnji sliv.

Poglavljje **Rezultati istraživanja** prikazuje dobijene rezultate, proistekle iz primenjene metodologije i adekvatne statističke obrade podataka. Rezultati su sledeći:

1. Analizom podataka uočeno je postojanje VAH u 38% obolelih od VBSI što je pokazalo statistički značajnim.

2. Postojanje VAH povećava 5 puta rizik od nastanka VBSI čime se izdvojila kao jasan faktor rizika za nastanak VBSI.

3 Postojanje VAH se pokazalo kao nezavistan faktor rizika za nastanak VBSI i bez udruženosti sa ostalim faktorima rizika.

4. Postojanje VAH predstavlja značajan uzrok smrtnosti kod pacijenata sa VBSI. U grupi pacijenata sa VAH mortalitetna stopa iznosi 26,32% dok je u celokupnoj grupi sa PCS 12% što se pokazalo statistički značajnim.

5. Prateći postojanje ostalih faktora rizika u grupi sa VBSI kao prediktori letalnog ishoda izdvajaju se: starost, postojanje hipertenzije, kao NIHSS skor >4, koji osam puta povećava rizik od letalnog ishoda.

6. Postoji značajna podudarnost nalaza CDE sa metodama MRA i CTA. Samo kod dva pacijenta postojao je lažno pozitivan nalaz VAH metodom CDE koji nije potvrđen nalazom CTA i MRI.

7. Postoje promene u parametrima neurofizioloških metoda ispitivanja moždanog stabla (AEP, CSEP) u grupi pacijenata sa VBSI i VAH. U ispitanoj grupi pacijenata sa postojanjem VBSI u statistički značajnom broju prisutan je patološki nalaz AEP-a u odnosu na kontrolnu grupu. U statistički značajnom broju, ispitivana grupa ima patološki nalaz CSEP-a u odnosu na kontrolnu.

8. Postoji pozitivna korelacija između neurofizioloških testova, kliničkog nalaza i ishoda bolesti. -Zbog anatomskog puta i dominantnih nalaza infarkta malih krvnih sudova, ne postoji pozitivna korelacija nalaza VAH i patološkog nalaza CSEP-a. U slučaju AEP-a postoji pozitivna korelacija težine kliničke slike i patološkog nalaza AEP-a. U grupi umrlih postoji značajno povećan broj patoloških nalaza AEP-a u odnosu na grupu ispitanika sa VBSI.

U poglavlju **Diskusija** rezultati dobijeni ovim istraživanjem detaljno su analizirani i upoređivani sa podacima dobijenim u stranoj i domaćoj literaturi. Razmatrani su različiti aspekti navedenog problema, njegova učestalost u ostalim delovima sveta, Evrope i našeg okruženja. Zastupljenost vrste infarkta u ispitivanoj grupi, uticaj postojanja VBSI i posebno VAH na stepen smrtnosti i ishoda bolesti, kao i nalaze dopunskih dijagnostičkih metoda u obe grupe ispitanika i njihovu povezanost sa ispitivanom problematikom.

Poglavljje **Zaključci** sadrži koncizno date odgovore na postavljene ciljeve istraživanja u skladu sa očekivanjima i dobijenim rezultatima.

1. U ispitanoj grupi pacijenata sa VBSI, VAH postoji u 38%.

2. U kontrolnoj grupi pacijenata (koja je analogna zdravoj populaciji) procenat VAH je 10%.

3. U grupi ispitanika dominira hipoplazija desne AV.
4. U grupi pacijenata sa okludiranim hipoplastičnim krvnim sudom postoji značajno visok stepen smrtnosti (80%).
5. U ispitivanoj grupi pacijenata kao nezavisni prediktorni faktori za nastanak moždanog udara izdvojili su se starost, hipertenzija, dijabetes melitus, hiperlipidemija.
6. Postojanje VAH također se izdvojilo kao poseban faktor rizika za nastanak infarkta mozga u zadnjem slivu.
7. Kao prediktori letalnog ishoda izdvajaju se: starost, postojanje hipertenzije, kao NIHSS skor >4, koji osam puta povećava rizik od letalnog ishoda.
8. Postojanje VAH najmanje 5 puta povećava rizik od nastanka VBSI.
9. U grupi pacijenata sa VAH mortalitetna stopa iznosi 26,32% dok je u celokupnoj grupi sa VBSI 12% što se pokazalo statistički značajnim.
10. Bolest velikih krvnih sudova druga je po učestalosti.
11. U ispitivanoj grupi jednak je broj obolelih od infarkta cerebeluma u VAH i non VAH grupi.
12. U celokupnoj ispitivanoj grupi sa VBSI, dominira infarkt cerebeluma (60%).
13. Komplementarna primena metode CDA, CTA, MRA daje sigurnu i nedvosmislenu dijagnozu VAH.
14. U ispitanoj grupi pacijenata sa postojanjem VBSI u statistički značajnom broju prisutan je patološki nalaz AEP-a u odnosu na kontrolnu grupu.
15. U grupi umrlih postoji značajno povećan broj patoloških nalaza AEP-a u odnosu na grupu ispitanika sa VBSI.
16. U statistički značajnom broju, ispitivana grupa ima patološki nalaz CSEP-a u odnosu na kontrolnu grupu.

U poglavlju **Literatura** navedena je sva korišćena literatura u izradi ovog rada, a sadrži 164 navoda iz domaće i strane literature koji su u vezi sa istraživanim problemom.

## V OCENA NAUČNOG DOPRINOSA DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija dr Biljane Živadinović pod nazivom „ Učestalost i značaj hipoplazije vertebralne arterije kod infarkta mozga u vertebrobazilarnom slivu“ predstavlja originalan naučno-istraživački rad sa značajnim naučnim i praktičnim doprinosom iz oblasti neurologije i cerebrovaskularnih oboljenja. Prvi put je primenjena kompletna dijagnostika i sagledavanje VAH kod pacijenata sa VBSI korišćenjem više dijagnostičkih procedura koje se u svetu primenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi i u naučno –istraživačke svrhe. Upotrebene dijagnostičke procedure pokazale su visoku specifičnost i senzitivnost u postavljanju dijagnoze. Klinički značaj rada predstavlja definisanje jasno izdvojene grupe pacijenata u viskom riziku od nastanka VBSI. Praktični značaj se ogleda u potrebi pravovremenog uspostavljanja dijagnoze VAH i započinjanja adekvatne terapije u cilju prevencije nastanka VBSI. Tema doktorske disertacije je aktuelna, adekvatna i savremena. Uradjena je po svim principima naučno-istraživačkog rada uz korišćenje adekvatne metodologije i literature, sa jasno postavljenim ciljevima, jasnim zaključcima koji su u skladu sa dobijenim rezultatima. Podaci su obradjeni korišćenjem adekvatne statističke metodologije. Rad je pisan jasnim i preciznim stručnim jezikom.

## VI OCENA KANDIDATA

Kandidat dr Biljana Živadinović, u pisanju ovog rada, iskazala je sposobnost korišćenja metodologije naučno-istraživačkog rada, korišćenja literature i sposobnost sinteze dobijenih naučnih saznanja kao i izvodjenja adekvatnih zaključaka.

## KOMISIJA


1. Prof dr Mirjana Spasić, predsednik

  
-----


2. Prof dr Zoran Perić, mentor i član

  
-----

3. Prof dr Dragan Stojanov, član

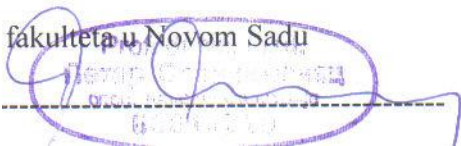
  
-----

4. Prof dr Sladjana Petrović, član

  
-----

5. Prof dr Petar Slankamenac, član sa Medicinskog

fakulteta u Novom Sadu

  
-----