

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

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

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-4301/3-1, од 20.06.2012. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Владимира Врсајкова под називом:

**„Повезаност акутног метаболичког дисбаланса, церебралног вазоспазма, одложене церебралне исхемије и лошег исхода код пацијената са анеуризматским субарахноидним крвављењем“**

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

**1. проф. др Светлана Милетић Дракулић**, ванредни професор за ужу научну област Неурологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник

**2. проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор за ужу научну област Радиологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан

**3. проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор за ужу научну област Анестезиологија са реаниматологијом, Војномедицинске академије у Београду, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

# ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ

## ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

:

### 2.1 Кратка биографија кандидата:

Др Владимир Врсајков је рођен 18.03.1975. године у Бачкој Паланци где је завршио основну школу и гимназију општег смера. Медицински факултет Универзитета у Новом Саду уписао је 1994. године а дипломирао 2001. године. Од 2002. године запослен је на Клиници за анестезију и интензивну терапију, КЦ Војводине. 2007 године завршио је специјализацију из анестезиологије са реаниматологијом и данас ради као лекар специјалиста анестезиолог у Клиничком центру Војводине.

2009. године започео је Академске докторске студије на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу на изборном подручју Клиничка и експериментална хирургија. Члан је Европског удружења анестезолога. Говори енглески језик.

### 2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе:

#### Наслов:

„Повезаност акутног метаболичког дисбаланса, церебралног вазоспазма, одложене церебралне исхемије и лошег исхода код пацијената са анеуризматским субарахноидним крвављењем“

**Предмет:** Ова студија ће се бавити утврђивањем утицаја различитих врста метаболичког дисбаланса на појаву церебралног вазоспазма и лошег исхода лечења, могућност њихове примене у ранијем откривању ове компликације анеуризматског субарахноидног крвављења и утицај церебралног вазоспазма на лош исход лечења

#### Хипотезе:

- Значајна повезаност хипонатремије са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом .
- Значајна повезаност хипомагнезијемije са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом.
- Значајна повезаност хиперхолестеролемије са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом.

- Значајна повезаност хипергликемије са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом.
- Значајна корелација фебрилности неинфективног порекла настале између 4 и 9 дана од руптуре анеуризме са вазоспазмом доказаним на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом лечења.
- Значајна повезаност леукоцитозе неинфективног порекла са вазоспазмом на КТ ангиографији, КТ знацима церебралне исхемије и лошијим функционалним исходом.
- Значајна корелација вазоспазма на КТ ангиографији са лошијим функционалним исходом.
- Значајна корелација знакова церебралне исхемије на КТ са лошијим функционалним исходом .

### 2.3 Подобност кандидата:

Кандидат је положио усмени докторски испит и објавио је један рад у целини у међународном часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

VrsajkovV, KolakR, Uram-BenkaA, UvelinA, Kiselički J. Anesthesia, complications and clinical outcome for ruptured intracranial aneurysms: a retrospective comparasion between endovascular coiling and neurosurgical clipping. Turk J Med Sci 2012;42(3):477-83 **M23=3 бода**

### 2.4 Преглед стања у подручју истраживања:

Субарахноидално крвављење (САХ) представља изненадни продор крви у субарахноидални простор између меке и паучинасте мождане опне. Најчешће је трауматског порекла (око 70%) док се у око 30% случајева јавља спонтано субарахноидално крвављење. Код скоро 80% пацијената узрок спонтаног субарахноидалног крвављења предстаља руптуру анауризматског проширења крвног суда мождане циркулације. Инциденца анеуризматског САХа у свети износи у просеку 7 до 12 случајева на 100000 становника. Морбидитет и морталитет од САХа су и даље веома високи. Од 10-15% пацијената умире пре доласка у болницу. Процењује се да око 25% пацијената са САХом умре у првих 24 сата од пријема у болницу без обзира на примењену терапију. Болнички морталитет након 30 дана износи око 45%. Након 6 месеци укупан

морталитет достиже 50%. Морбидитет је такође велик с обзиром да ће 30% преживелих имати озбиљна неуролошка оштећења, а да се 65% никада не врати на ранији посао, нити има исти квалитет живота.

Церебрални вазоспазам представља продужено, некада веома изражено, али реверзибилно сужење можданих артерија. Ово сужење почиње најчешће око трећег дана од руптуре интракранијалне анеуризме, најизраженије је око девог дана док око четрнаестог дана од САХ имамо значајније слабљење вазоспазма. Ангиографски вазоспазам представља артеријско сужење приказано на артериографији након САХ-а. Клинички или симптоматски вазоспазам представља сужење артеријских крвних судова мозга које доводи до клиничких симптома и знакова одложене церебралне исхемије. Главобоља, психомоторни немир, смањење будности, различити фокални неуролошки испади представљају клиничке знаке церебралног вазоспазма и церебралне исхемије. Церебрални вазоспазам представља један од главних узрока морбидитета и морталитета код пацијената са субарахноидним крвављењем. Владајући став у литератури јесте да око 70% пацијената са САХ-ом развије ангиографски вазоспазам, 20-30% добије клиничке симптоме и знакове вазоспазма и церебралне исхемије док се код половине ових пацијената развија инфаркт мозга. Класична метода за доказивање церебралног вазоспазма је дигитална субтракциона ангиографија (ДСА), али се због своје инвазивности и могућих компликација не може увек применити. Ангиографија мултислајсном компјутеризованом томографијом (МСКТ) на савременим апаратима може детектовати церебрални вазоспазам готово једнако као и ДСА. Рано откривање вазоспазма представља изузетно важан корак у превенцији морбидитета и морталитета након САХ-а, али нажалост досада ниједна метода није показала одговарајућу осетљивост да би била широко прихваћена у свету због нејасних и контрадикторних резултата различитих студија. Различити системски поремећаји функције организма су испитивани као могући предиктори вазоспазма и будуће мождане исхемије, али и лошијег исхода лечења. До сада ниједан није широко прихваћен у пракси.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области:**

### **Значај студије:**

Ова теза има за циљ да покуша да реши проблем предвиђања појаве церебралног вазоспазма и церебралне исхемије, као и лошег исхода лечења и да обезбеди могућност што ранијег издвајања ових пацијената. Код њих би се могле применити комплетна интензивна терапија од самог почетка лечења уз одговарајућа контролна снимања КТ и КТА. Овим би се значајно смањиле неуролошке компликације субарахноидног крвављења и утицало на боље коначне резултате лечења. Такође овим истраживањем би добили и одговарајућу корелацију нивоа гликемије у акутној фази САХ-а и коначног исхода лечења што би могло унапредити и интензивнију терапију неурохирурских пацијената друге етиологије. У нашој земљи до сада није рађена слична студија.

### **Циљ студије:**

Ово истраживање ће покушати да утврди позитивну и значајну корелацију хипонатремије, хипомагнезијемије, хиперхолестеролемије, хипергликемије, леукоцитозе и повишене телесне температуре неинфективног порекла на вазоспазмом доказаним на КТ ангиографији, односно знаковима церебралне исхемије присутним на КТ мозга. Такође циљ је и да се утврди какав је утицај: хипонатремије, хипомагнезијемије, хиперхолестеролемије, хипергликемије, леукоцитозе и повишене телесне температуре неинфективног порекла на лош функционални исход лечења (17-30 на Disability Rating скали односно 1-8 напроширеној GOS скали). Испита ће се и постојање позитивне корелације између вазоспазма доказаног на КТ ангиографији, односно КТ знакова церебралне исхемије и лошијег функционалног исхода лечења (17-30 на Disability Rating скали односно 1-8 напроширеној GOS скали). Доказ значајне статистичке везе може допринети измени досадашњих дијагностичких и терапијских протокола пацијената са САХ.

## 2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Субарахноидално крвављење анеуризматског порекла представља тежак цереброваскуларни поремећај који има разарајући ефекат на централни нервни систем али и снажан системски утицај (кардиоваскуларна, плућна и бубрежна функција) уз морталитет од 40 до 50 %. Најважнији фактори који доводе до тешког морбидитета и морталитета су поновно крварење из анеуризме, церебрални вазоспазам и одложена церебрална исхемија. Церебрални вазоспазам представља радиографски доказано сужење артеријских крвних судова. Одложена церебрална исхемија представља свако неуролошко погоршање повезано са исхемијом и траје више од једног часа. Њихово рано препознавање и проналажење терапијских мера које би смањиле прогресију до церебралног инфаркта представљају један од главних циљева овог рада. Различити системски поремећаји функције организма су испитивани као могући предиктори вазоспазма и будуће исхемије али и лошијег исхода лечења. До сада ниједан није широко прихваћен у пракси. Неки од њих као хипомагнезијемија и хиперхолестеролемија су додатно значајни због могуће терапијске примене магнезијума и статина у лечењу САХ-а. У овој студији испитаћемо више њих и ове резултате применити у свакодневној клиничкој пракси.

Хипонатремија се јавља код више од 30% пацијената са САХ-ом и може по неким студијама као што је Chandy et al. из 2006. да предвиди вазоспазам и лошији исход лечења док друге то не препознају. Хипомагнезијемија се јавља код скоро 50% пацијената са САХ и континуирано давање магнезијума по неким студијама као van den Bergh et al. из 2005. смањује церебралну исхемију и побољшава исход лечења. Терапија статинима (симвастатин) током 2-3 недеље након САХ-а представља у неким болницама стандард, док се у већини не примењује због недовољно јасних налаза више студија. Присуство хиперхолестеролемије на пријему у болницу и њен могући утицај на церебралну исхемију и исход могу појаснити део проблема око терапије статинима и проширити индикације за њихову примену. Штетно дејство хипергликемије и хипогликемије на оштећени мозак представља потврђену чињеницу у многим студијама али најбољи циљани опсег глукозе у крви још представља предмет спорења. Дефинисати утицај гликемије на вазоспазам и

крајњи исход лечења као и најбољи терапијски опсег глукозе у крви представља један од циљева ове студије. Леукоцитоза је као део системског инфламаторног одговора организмана стрес у неколико ретроспективних студија као што је између осталих Oliveira-Filho из 2001. запажена као могући предиктор појаве церебралног вазоспазма. Питање временске корелације леукоцитозе и вазоспазма као и нивоа леукоцитозе који је значајан за ову могућу везу представља изазов чијем решењу би допринела и ова студија. Главобоља, психомоторни немир, смањење будности, различити фокални неуролошки испади представљу клиничке знаке церебралног вазоспазма и церебралне исхемије. Неке студије су показале да пораст телесне температуре без знакова инфекције може бити повезан са појавом вазоспазма, али предиктивна вредност фебрилности није довољно истражена. Утицај фебрилности на лош исход лечења код пацијената са САХ-ом је потврђен, али посебан утицај неинфективне фебрилности на исход би требало детаљније истражити како би се могла видети могућа предиктивна вредност.

## 2.7. Методе истраживања

**Врста студије:** Клиничка, проспективна студија серије случаја

Серију случајева ће чинити сви пацијенти од 18 до 75 година са дијагностикованим анеуризматским субарахноидалним крвављењем WFNs скорa I-IV примљени у Клинички центар Војводине у року од 72 сата од пуцања анеуризме. Пацијенти ће бити праћени до краја десетог дана од момента пуцања анеуризме и за то време ће се бележити подаци о вредностима варијабли, док би се праћење пацијената завршило након 6 месеца од дана крвављења када би се преко Disability Rating скале и проширене Glasgow outcome скале одредио функционални исход лечења.

Пацијенти ће се пратити првих десет дана од момента руптуре и поново након 6 месеца када ће се телефонски путем од самог пацијента или заступника пацијента одговором на неколико питања дати самом истраживачу добити одговарајући број од 1 до 30 на Disability Rating скали од 1 до 8 на продуженој GOS скали који ће дефинисати функционални исход лечења.

Студија ће бити рађена у Ургентном центру, Неурохируршкој клиници и Клиници за анестезију и интензивну терапију, Клиничког центра Војводине, а планирани рок за њен завршетак је 31.12.2013 године.

### **Критеријуми за укључивање у студију:**

- Особа мушког или женског пола од 18 до 75 година живота
- Пацијенти са руптурираном интракранијалном анеуризмом, доказаном са компјуеризованом томографијом (КТ) мозга и ангиографски компјутеризованом томографијом (КТА). Време руптуре мора да буде познато.
- Стање пацијента на пријему, пре и после неурохируршке или неурорадиолошке интервенције по класификацији Светског удружења неурохирурга (WFNS) од I до IV .
- Пацијент са видљивом субарахноидалном хеморагијом на КТ снимку мозга класификовано према Фишеровој скали од 2 до 4

- Пацијент је примљен у КЦ Војводине у року од 72 сата од момента руптуре интракранијалне анеуризме
- Потписан Информисани пристанак од стране пацијента или његовог/њеног законског заступника

#### **Критеријуми за искључивање из студије:**

- Пацијент са субарахноидалном хеморагијом које није проузрокована руптуром интракранијалне анеуризме (на пример трауматска субарахноидална хеморагија)
- Пацијент са присутном интравентрикуларном или интрацеребралном хеморагијом, без видљиве субарахноидалне хеморагије на КТ снимцима мозга.
- Присуство церебралног вазоспазма на пријему пацијента који се приказује на КТ ангиографским снимцима
- Пацијент код којег се десила значајна компликација током неурохируршке или неурорадиолошке интервенције (масивно крварење, оклузија артерије, велики инфаркт мозга који је већи од 1/3 територије исхрањености васуларне територије), као и погоршање стања болесника по WFNS скали на V постпроцедурално.
- Пацијент са узнапредовалом јетреном инсуфицијенцијом.
- Пацијент са конгестивном срчаном инсуфицијенцијом.
- Пацијент са тешком или нестабилном удруженом болешћу (примери: сигнификантни неуролошки дефицит од раније, малигна болест, хематолошка болест, психијатријска болест).
- Значајна бубрежна болест, код које је креатинин из плазме (200 ммол/л) – лабораторијски резултати из крви која је узета на пријему пацијента.
- Пацијент који је алкохоличар или зависник од опојних дрога.

**Независне (узрочне) варијабле су:** 1. Хипонатремија 2. Хиперхолестеролемија 3. Хипомагнезијемија 4. Хипергликемија 5. Повишена телесна температура 6. Леукоцитоза 7. Вазоспазам видљив на КТ ангиографији 8. КТ знаци церебралне исхемије.

**Зависне (исходне) варијабле су:** 1. Церебрални вазоспазам видљив на КТ ангиографији 2. КТ знаци церебралне исхемије 3. Лошији функционални исход лечења (17-30 на Disability Rating скали односно 1-8 на проширеној GOS скали).

**Снага студије и величина узорка:** Величина потребног узорка је одређена преко анализе повезаности дихотомних независних варијабли (хипонатремија, хипомагнезијемија, хиперхолестеролемија, вазоспазам доказан на КТА, знаци церебралне исхемије на КТ) са дихотомним зависним варијаблама (вазоспазам доказан на КТА, знаци церебралне исхемије на КТ, лошији исход лечења) применом  $\chi$  квадрат теста. Уз задату снагу студије од 0.8, вероватноћу грешке првог типа  $\alpha = 0,05$ , процењени ефекат од 0.4 и наведене ограничавајуће факторе потребна величина узорка износи 45 пацијената.

**Статистичка обрада** Статистички значајну разлику за параметријска обележја нормалне расподеле анализираћемо преко Студентовог т теста, а преко Mann-Whitney теста за обележја без нормалне расподеле. За анализу статистички значајне разлике за не параметријске податке применићемо Фишеровили  $\chi$  квадрат тест. Испитивање постојања међусобне корелације параметријских података биће извршено применом Пирсоновог

коефицијента корелације док ће за не параметријска обележја бити кориштен Спирманов коефицијент корелације ранга. Биће направљен посебан модел бинарне логистичке регресије да би показао могућност статистички значајног утицаја независних варијабли на зависну варијаблу вазоспазам (има,нема) односно исхемијумозга на КТ (да,не) а такође и лош функционални исход лечења (17-30 на Disability Rating скали односно 1-8 на продуженој GOS скали).

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Очекивани резултати ће се примењивати у свакодневној клиничкој пракси приликом лечења пацијената са руптурираним интракранијалним анеуризмом.. Студија ће допринети доношењу адекватних дијагностичких алгоритама за рану детекцију вазоспазма односно церебралне исхемије и боље указати на пацијенте са већим ризиком од лошег исхода где ће се мере превенције и терапије моћи применити раније и свеобухватније и спречити унапред ове симптоме и знакове реверзибилне церебралне исхемије до иреверзибилног церебралног инфаркта.

Методологија испитивања која ће се применити током истраживања представља уједно предлог дијагностичког алгорита који се може применити у клиничкој пракси и прецизира начин мониторинга пацијента као и допунску дијагностику све у циљу бржег откривања церебралног вазоспазма и превенције лошијег функционалног исхода лечења.

## **2.9. Оквирни садржај дисертације**

У овој студији ће се пратити сви пацијенти од 18 до 75 година са дијагностикованим анеуризматским субарахноидалним крварењем WFNs скорa I-IV примљени у Клинички центар Војводине. Пацијенти ће бити праћени до краја десетог дана од момента пуцања анеуризме и за то време ће се бележити подаци о вредностима варијабли, док би се праћење пацијената завршило након 6 месеца од дана крварења када би се преко Disability Rating скале и проширене Glasgow outcome скале одредио функционални исход лечења.

У овој студији постоји више обележја метаболичког дисбаланса за које верујемо да ће показати значајан утицај на варијабле исхода—вазоспазам, КТ знаке церебралне исхемије или лош исход лечења.

Хипонатремија ће показати и зависно од времена настанка да ли може предвидети церебралну исхемију, вазоспазам и лош исход лечења и колико евентуална примена широк терапијских мера у њеном лечењу може ово поправити. Потенцијално откривање пада у вредности натријума који претходи церебралној исхемији била би значајна помоћ у што ранијем почетку специфичног лечења.

Испитивање нивоа магнезијума и евентуална позитивна корелација са исходним варијаблама омогућило би континуирану примену магнезијума у циљу терапије оваквих пацијената у будућности.

Ниво гликемије који је најбезбеднији за пацијенте са субарахноидалним кривљењем биће важан резултат ове студије.

Могући утицај холестеролемије на вазоспазам и лош исход одредиће и потенцијал увођења терапије статинима код ових пацијената.

Потврда леукоцитозе као предвиђајућег фактора за настанак церебралне исхемије и вазоспазма донела би једну моћну, а лако изводљиву методу за рано откривање разарајућих компликација субарахноидног кривљења.

## **2.10. Име ментора**

Проф. др Јасна Јевђић ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија

## **2.11. Научна област дисертације**

Медицина, Ужа област Хирургија

## **2.12. Научна област чланова комисије**

Чланови комисије су:

1. **проф. др Светлана Милетић Дракулић**, ванредни професор за ужу научну област Неурологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник

2. **проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор за ужу научну област Радиологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан

3. **проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор за ужу научну област Анестезиологија са реаниматологијом, Војномедицинске академије у Београду, члан

## **ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ**

На основу досадашег научног рада и публикованих радова др Владимира Врсајкова испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације;

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија сматра да ће предложена докторска дисертација кандидата др Владимира Врсајкова бити од великог научног и практичног значаја у сагледавању неких фактора ризика за настанак церебралног вазоспазма и церебралне исхемије након субарахноидалног крвављења, као и лошег исхода лечења и да обезбеди могућност што ранијег издвајања ових пацијената.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Владимира Врсајкова под називом: **„Повезаност акутног метаболичког дисбаланса, церебралног вазоспазма, одложене церебралне исхемије и лошег исхода код пацијената са анеуризматским субарахноидним крвављењем“** и одобри њену израду.

Чланови комисије су:

1. **проф. др Светлана Милетић Дракулић**, ванредни професор за ужу научну област Неурологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, председник

2. **проф. др Милан Мијаиловић**, ванредни професор за ужу научну област Радиологија, Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, члан

3. **проф. др Маја Шурбатовић**, редовни професор за ужу научну област Анестезиологија са реаниматологијом, Војномедицинске академије у Београду, члан

