

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr med Sabrina Hadžiosmanović**
2. Tema istraživanja: **«Uticaj udruženosti faktora rizika akutnog ishemijskog moždanog udara na mogućnosti primjene novih terapijskih pristupa»**
3. Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije:
 - **Prof. dr Milica Martinović**, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
 - **Prof. dr Ranko Raičević**, redovni profesor Vojnomedicinske akademije u Beogradu - mentor
 - **Prof. dr Nataša Popović**, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije

Prof. dr Filip Vukmirović



Prim	23.11.2023
med	1880
Vrijednost	

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Sabrina Hadžiosmanović
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	Postdiplomske studije-doktorske studije
Broj indeksa	02/18
Ime i prezime roditelja	Ismet Hadžiosmanović
Datum i mjesto rođenja	10.10.1981, Bihać, Bosna i Hercegovina
Adresa prebivališta	Meše Selimovića II/3, Pljevlja, Crna Gora
Telefon	069 562 503
E-mail	hadziosmanovicsabrina@yahoo.com

BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	Medicinski fakultet Podgorica, osnovne studije, 29.11.2007, 9.81. Medicinski fakultet Beograd, specijalizacija iz oblasti neurologije, 26.01.2013, 10.00. Medicinski fakultet Beograd, subspecijalizacije iz oblasti kliničke neurofiziologije i epileptologije, 2022/2023, priprema ispita u toku;
Radno iskustvo	JZU Dom zdravlja Pljevlja 2008-2009.
Popis radova	JZU Opšta bolnica Pljevlja 2009-

NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Uticaj udruženosti faktora rizika akutnog ishemijskog moždanog udara na mogućnosti primjene novih terapijskih pristupa
Na engleskom jeziku	The impact of the combined risk factors for acute stroke on the possibilities of new therapeutic aproaches implementation

Obrazloženje teme	
Moždani udar predstavlja fokalno cerebralno oštećenje prezentovano slijedstevnim neurološkim deficitom uslijed nedovoljnog snadbijevanja pogođene regije kiseonikom i drugim nutritivnim materijama zbog okluzije/tromboze krvnog suda (ishemija) ili hemoragije u parenhimske cerebralne strukture i/ili subarahnoidalni prostor. Predstavlja vodeći uzrok morbiditeta, mortaliteta i invaliditeta kod starije populacije. Determinacija konglomerata faktora rizika za nastanak i razvoj atero/arterioskleroze i kardiovaskularnih komorbiditeta predstavlja imperativ u cilju primjene adekvatnih mjera primarne i sekundarne prevencije moždanog udara. U sadejstvu sa antropološkim faktorima, definišu, kvantifikuju i stratifikuju vjerovatnoću nastanka cerebrovaskularnog događaja i njegovu potencijalnu rekurentnost.	

Identifikacija visoko-rizičnog profila pacijenta podrazumjeva i donošenje odluka o aktivnim terapijskim modalitetima moždanog udara u cilju optimizacije terapijske efikasnosti, prezervacije cerebralnog oštećenja, posljedične konsolidacije neurološkog deficita, procjene i prognoze ishoda samog cerebrovaskularnog akcidenta.

Pregled istraživanja

Akutni moždani udar se definiše kao fokalni ili rjeđe globalni poremećaj moždane funkcije koji naglo nastaje, posljedica je poremećaja moždane cirkulacije ili stanja u kome protok krvi nije dovoljan da zadovolji metaboličke potrebe neurona za kiseonikom i glukozom (1). Zavisno od mehanizma nastanka dijeli se u dvije skupine: ishemijski moždani udar nastao zbog prekida dotoka krvi dijelu mozga uslijed tromboze ili stenoze/okluzije krvnog suda (75-80% svih moždanih udara); hemoragijski moždani udar, cerebralno oštećenje nastalo uslijed pucanja krvnog suda u parenhimu (intracerebralna hemoragija) ili izlivanja krvnog sadržaja u prostor ispod mekane moždanice (subarahnoidalna hemoragija), čineći 20-25% akutnih moždanih udara (1). Supstrat morfološkog oštećenja u akutnom moždanom udaru su mozak, kičmena moždina i retina. Pored dihotome klasifikacije, izdvajaju se i venski infarkti (češće hemoragijski) kao posljedica rasta intrakranijalnog pritiska i kortikalne venske kongestije uzrokovane cerebralnom venskom trombozom (2,3). Opisuju se i akcidentalni, radiološki nalazi klinički nijemih ili subkliničkih moždanih udara koji ukazuju na narušene hemoreološke mehanizme cerebralne vaskularizacije. Vremenska determinanta perzistiranja neurološkog deficita u trajanju kraćem odnosno dužem od 1h kod moždanog udara, definiše cerebrovaskularni kontinuum reverzibilne disfunkcije uslijed vaskularne insuficijencije, tj. tranzitornog ishemijskog ataka kao prediktora ishemijskog moždanog udara (4).

Godišnje, u Sjedinjenim Američkim državama, oko 795 000 stanovnika doživi moždani udar, ishemijske prirode (87%). Ponovljeni moždani udar dobije 185 000 oboljelih (5). U prosjeku 240 000 stanovnika doživi tranzitorni ishemijski atak (5). Navedeno ukazuje na visoku rekurentnost moždanog udara i moždanog udara nakon tranzitornog ishemijskog ataka, što apsolutno ističe opravdanost i značaj mjera sekundarne prevencije (6).

Faktori rizika za nastanak akutnog moždanog udara, istovremeno su faktori rizika za generalizovanu aterosklerozu. Dije se na faktore na koje se ne može uticati i one na koje se može uticati. Faktori rizika na koje se ne može uticati su: pol, starost, rasu / etničku pripadnost i hereditet. Faktori rizika na koje se može uticati su: a) dobro dokumentovani: hipertenzija, dijabetes melitus i poremećaji glikoregulacije (hiperinsulinemija i insulinska rezistencija), pušenje cigareta, dislipidemija, fibrilacija pretkomora, drugi kardiološki poremećaji; b) potencijalni, manje dokumentovani: gojaznost, fizička inaktivnost, način ishrane, zloupotreba alkohola, hiperhomocisteinemija, supstituciona terapija hormonima, upotreba oralnih kontraceptiva, zloupotreba psihoaktivnih supstanci (7). Patologija krvnih sudova dijeli se na intraluminalnu (stenoza, okluzija, tromboza krvnog suda) i intramuralnu (infektivni, inflamatorni i procesi koji dovode do destrukcije vezivnog tkiva u vidu aneurizme, disekcije i ruptur zida krvnog suda). Najčešći, pojedinačni, kardiološki faktor rizika za nastanak moždanog udara, smatra se uzročnikom moždanog udara u više od 50% tzv. kriptogenih moždanih udara, je atrijalna fibrilacija. Perzistentnost atrijalne fibrilacije, brzine komorskog odgovora uz valvularnu insuficijenciju, oralna antikoagulantna terapija direktni su pokazatelji udruženosti ovog faktora rizika sa nastankom moždanog udara (8). Kontrola faktora rizika i pratećih komorbiditeta u cilju primarne i sekundarne prevencije moždanog udara, značajno doprinosi smanjenju incidence, prevalencije i stope rekurentnosti cerebrovaskularnog događaja (9).

Akutni moždani udar karakteriše nagli početak i brzi razvoj fokalnih neuroloških

simptoma. Značajno rijeđe je sporog, progredijentnog ili stepenastog toka. Klinička slika akutnog moždanog udara zavisi od topografije cerebralnog oštećenja uz sistemske manifestacije (glavobolja, mučnina, povraćanje, poremećaj stanja svijesti). Diskrepanca u ekstenzivnosti destrukcije moždanog parenhima i kliničkoj prezentaciji determinisana je stepenom akutnosti cerebrovaskularne opstrukcije i prisustvom razvijene kolateralne cirkulacije.

Dijagnoza moždanog udara predstavlja niz postupaka i procedura sa zadatkom da se: 1) verifikuje poremećaj neurološke funkcije; 2) definišu prisutni faktori rizika i komorbiditeti; 3) ustanovi aktuelna medikacija i mjere primarne/sekundarne profilakse moždanog udara; 4) verifikuje somatski status pacijenta; 5) ustanovi metabolički profil pacijenta; 6) radiološkim metodama definiše cerebralno oštećenje. Svi postupci odvijaju se paralelno radi selekcionisanja pacijenta za specifičan terapijski modalitet akutnog moždanog udara. Primjenom NIHSS skale (National Institute of health stroke scale) kvantifikuje se težina neurološkog deficita nastalog uslijed moždanog udara.

Zlatni standard u radiološkoj verifikaciji moždanog udara je primjena kompjuterizovane tomografije mozga sa intrakranijalnom angiografijom. Ovom metodom se isključuju drugi spacio ekspanzivni procesi odgovorni za fokalni neurološki deficit, diferencira ishemijski prema hemoragijskom moždanom udaru i verifikuju rani CT znaci cerebralne ishemije čije prisustvo / odsustvo predstavlja ekskluzione / inkluzione kriterijume za primjenu trombolitičke terapije. Diffusion i perfusion sekvence nuklearne magnetne rezonance omogućavaju detekciju ranog patomorfološkog supstrata cerebrovaskularne kompromitacije i procjenu vijabilnosti tkiva penumbre, rezidualne funkcionalne osnove za predikciju ishoda primjene trombolitičke terapije/trombektomije (10).

Reper determinacije modusa terapijskih strategija je vrijeme proteklo od trenutka nastanka simptoma i znakova koji ukazuju na moždani udar do momenta prijema pacijenta u zdravstvenu ustanovu. Konstelacija „vrijeme je mozak“ upućuje na reverzibilnost patobiohemijskih i patofizioloških mehanizama u nastanku ishemijskog moždanog udara kao odgovor izrazito vulnerabilnog moždanog tkiva na kompromitovanu perfuziju (11). Indikacije vremenom definisane za administraciju intravenske trombolitičke terapije su 4.5h od pojave kliničkih znakova i simptoma moždanog udara, trombektomiju u anteriornom irigacionom slivu 7h i 18 minuta, odnosno 24h u posteriornom / bazilarnom slivu.

Pored specifične terapije akutnog moždanog udara (trombolitička terapija, trombektomija, neurohirurške procedure, endkarotidektomija, karotidni stenting), ne manje značajni su postupci održavanja hemodinamske stabilnosti, kardiovaskularne i respiratorne kompetentnosti, metaboličkog ekvilibrijuma, nutritivnog statusa i rehidracije, prevencije dubokih venskih tromboza, dekubitalnih rana, rekurentnih infekcija, konsolidacije bihevioralnog statusa i ciklusa budnosti-spavanja i mjere rane rehabilitacije.

Ističući značaj i opterećenje koje nosi moždani udar sa sobom, narušene funkcionalnosti jedinice, potrebe za asistencijom drugog lica, prolongirane djelimične/nepotpune rehabilitacije, potrebe za ortopedskim pomagalom, odustva sa posla, prijevremenog prekida radnog odnosa, prevencija moždanog udara predstavlja neprikosnoven imperativ djelovanja zdravstvenih radnika i institucija. Kvalitet zdravstvene zaštite ogleđa sa u postignutom uspjehu prevencije moždanog udara. Primarna-premorbidna prevencija predstavlja prepoznavanje liječivih faktora rizika i komorbiditeta i njihovu korekciju (12). Domen sekundarne profilakse moždanog udara podrazumjeva prevenciju rekurencije cerebrovaskularnog događaja u prvih mjesec, odnosno prvu godinu od inicijalnog događaja koji doprinosi visokoj stopi letaliteta nakon ponovljenog događaja (13, 14).

Višestruka zastupljenost faktora rizika i njihova multidirekcionalna povezanost značajno doprinose vrsti moždanog udara, prognozi i ishodu (14). Njihova koegzistencija,

pacijente sa moždanim udarom predisponira ka nastanku komplikacija u vidu „per se“ hemoragijske transformacije ishemijskog moždanog udara ili cerebrovaskularnom reinzultu tokom primjena metoda akutnog tretman moždanog udara (15).

Cilj i hipoteze

Cilj istraživanja je da se utvrdi:

- incidenca, prevalenca i vrsta cerebrovaskularnih događaja
- teritorijalna distribucija moždanih udara
- opterećenost i udruženost faktora rizika prema mehanizmu nastanka i ishodu moždanog udara.
- somatski, metabolički i elektrokardiografski status na prijemu pacijenata sa moždanim udarom
- prediktivna uloga biohumoralnih parametara na ishod moždanog udara
- obuhvat primarnom i sekundarnom prevencijom pacijenta sa moždanim udarom
- zastupljenost aktivnih metoda liječenja akutnog moždanog udara
- neposredni, komplikacije i odloženi ishod akutnog cerebrovaskularnog događaja u zavisnosti od vrste primjenjenih terapijskih modaliteta
- rekurentnost cerebrovaskularnih događaja zavisno od vrste, vremenske latence recidiva i adherence mjera prevencije

Materijali, metode i plan istraživanja

Uzorak za istraživanje obuhvatiće retrospektivnu analizu istorija bolesti, otpusnih lista, izvještaja kontrolnih specijalističkih pregleda pacijenata sa akutnim moždanim udarom u jednomjesečnom i tromjesečnom periodu praćenja, inicijalno tretiranih u Odsjeku neurologiju Opšte bolnice Pljevlja. Takodje će obuhvatiti analizu otpusnih lista Klinike za neurologiju Kliničkog centra Crne Gore, Klinike za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore i Klinike za neurohirurgiju Kliničkog centra Crne Gore za pacijente koji su nakon inicijalne kliničke i radiološke obrade upućeni na dalji tretman u referentnu zdravstvenu ustanovu tercijarnog nivoa zavisno od vrste moždanog udara (ishemijski / hemoragijski). Protokol obrade pacijenata i daljeg postupanja za primjenu trombektomije, ukoliko je pacijent indikovao za navedenu metodu podrazumjeva upućivanje u Kliniku za neurologiju Kliničkog centra Crne Gore, u slučaju vaskularnih tretmana karotidne patologije u Kliniku za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore a dalje zbrinjavanje pacijenata sa hemoragijskim moždanim udarom, upućivanje u Kliniku za neurohirurgiju Kliničkog centra Crne Gore.

Istraživački uzorak odnosiće se na hospitalno tretiranu populaciju pacijenata sa moždanim udarom u periodu 2018-2022. u Odsjeku neurologije Opšte bolnice Pljevlja, te hospitalno tretirane pacijente u Klinici za neurologiju Kliničkog centra Crne Gore, Klinici za vaskularnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore i Klinici za neurohirurgiju Kliničkog centra Crne Gore koji su nakon inicijalne kliničke i radiološke obrade u Opštoj bolnici Pljevlja upućeni na dalji tretman u referentnu zdravstvenu ustanovu tercijarnog nivoa zavisno od vrste moždanog udara (ishemijski / hemoragijski) i etiologije (okluzivna karotidna bolest).

Na osnovu dostupne medicinske dokumentacije ustanoviti učestalost, epidemiološke pokazatelje zastupljenosti i kategorije vrste moždanog udara zavisno od mehanizma nastanka, prisustva faktora rizika kod pacijenata sa moždanim udarom, primjena metoda primarne i sekundarne prevencije, vrste aktivnih terapijskih modaliteta, neposredni ishoda moždanog

udara kao i stepena konsolidacije neurološkog deficita mjesec dana i tri mjeseca nakon inicijalnog događaja.

Vrste moždanog udara razmatrati u četiri kategorije: ishemijski moždani udar, ishemijski moždani udar sa hemoragijskom transformacijom, hemoragijski moždani udar-intracerebralna / subarahnoidalna hemoragija.

Procijeniti stepen rekurentnosti moždanog udara u kategorijama u zavisnosti od vrste moždanog udara, vremenske latence rekurentnosti, primjene i adekvatne adherence mjera sekundarne prevencije.

Odrediti teritorijalnu distribuciju moždanih udara u zavisnosti od zahvaćenih irigacionih slivova, determinisano neuroradiološkom i dopplersonografskim nalazima. Takođe utvrditi anatomsku distribuciju prema vrsti moždanog udara (ishemijski moždani udar, ishemijski moždani udar sa hemoragijskom transformacijom, hemoragijski moždani udar-intracerebralna / subarahnoidalna hemoragija).

Determinisati faktore rizika kod pacijenata koji su imali cerebrovaskularni događaj. Populacioni faktori rizika obuhvatiće pol, godine, rasa / etničku pripadnost pacijenata, hereditet. Faktori rizika koji se mogu korigovati obuhvatiće povišen krvni pritisak, disbalans lipidnih materija, šećernu bolest, pušenje, konzumaciju alkohola, poremećaj štitaste žlijezde, prisustvo / odustvo fizičke aktivnosti, načina ishrane, kardiovaskularne komorbiditete (naročita pažnja biće usmjerena na prisustvo atrijalne fibrilacije i utvrđivanje njene permanentnosti), druge komorbiditete (renalni, metabolički, hematološki, maligniteti).

Ustanoviti korelaciju između zastupljenosti pojedinačnog odnosno višestrukih faktora rizika sa vrstom moždanog udara prema mehanizmu nastanka i ishoda moždanog udara.

Bolesti karotidnih krvnih sudova će se obrađivati kao poseban entitet (nalaz stenoze, okluzije i prethodnih interventnih metoda bilo u vidu plasiranja stenta ili karotidne endarterektomije).

Ustanoviti somatski status pacijenta sa moždanim udarom na prijemu analizom vitalnih parametara (arterijska tenzija, tjelesna temperatura, puls, respiracije, saturacija kiseonikom periferne krvi) i elektrokardiografski verifikovanih poremećaja srčanog ritma.

Ustanoviti prediktivnu ulogu biohumoralnih parametara DKS, CRP, glikemija, LDL na ishod moždanog udara.

Procijeniti stepen obuhvata primarnom prevencijom kod pacijenta koji su imali cerebrovaskularni događaj (prethodna medikacija antiagregacionom (mono ili diterapija), statinskom, antikoagulatnom (antagonisti vitamina K / novi oralni antikoagulansi).

Procijeniti zastupljenost adekvatne komplikacije medikacijom u pravcu sekundarne prevencije kod pacijenata sa rekurentnim moždanim udarom.

Utvrditi stepen zastupljenosti i predominacije aktivnih metoda liječenja akutnog moždanog udara (konzervativni tretman-korekcija faktora rizika, primjena antiedematozne terapije, primjena trombolitičke terapije, primjena trombektomije i drugih hirurških tj interventnih procedura).

Procijeniti neposredni ishod cerebrovaskularnog događaja tokom aktivnog liječenja akutnog moždanog udara (smrt, stacionaran neurološki deficit, nepotpuna rezolucija neurološkog deficita, potpuna rezolucija neurološkog deficita), procjena istog u zavisnosti od vrste primjenjenih terapijskih modaliteta kao i praćenje ishoda cerebrovaskularnog događaja u zavisnosti od vrste primjenjenih terapijskih modaliteta mjesec dana i tri mjeseca nakon akutnog cerebrovaskularnog akcidenta.

Predviđeno vrijeme pripreme baze podataka za statičku obradu i utvrđivanje vrste statičkih testova iznosi šest mjeseci od potvrde saglasnosti na izradu predložene teme doktorske disertacije.

Statistička obrada podrazumjeva primjenu adekvatnih statističkih testova zavisno od

prethodno definisanih ciljeva i hipoteza.

Očekivani naučni doprinos

Sprovedeno istraživanje dopriniće:

- boljem razumjevanju kliničkog entiteta akutnog moždanog udara, njegove etiologije, patofiziologije, opcija terapijskog menadžmenta i ishoda moždanog udara, neposredno nakon inicijalnog događaja i nakon određenog vremenskog perioda praćenja;
- prepoznavanju insuficijentnosti prevencije u kontroli faktora rizika za moždani udar;
- definisanju smjernica i ustanovljavanju protokola za donošenje odluka o najefikasnijem ali i najbezbednijem terapijskom modalitetu za procenjen profil pacijenta sa moždanim udarom u Crnoj Gori.

Spisak objavljenih radova kandidata

Popis literature

1. A classification and outline of cerebrovascular diseases, II. Stroke. 1975;6:564–616.
2. Jacobs K, Moulin T, Bogousslavsky J, Woimant F, Dehaene I, Tatu L, Besson G, Assouline E, Casselman J. The stroke syndrome of cortical vein thrombosis. *Neurology*. 1996;47:376–382.
3. Pfefferkorn T, Crassard I, Linn J, Dichgans M, Boukobza M, Bousser MG. Clinical features, course and outcome in deep cerebral venous system thrombosis: an analysis of 32 cases. *J Neurol*. 2009;256:1839–1845.
4. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713–1716.
5. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141:e139–e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
6. Amarenco P; Steering Committee Investigators of the TIA registry.org. Risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *NEngl J Med*. 2016; 375:387. doi: 10.1056/NEJMc1606657.
7. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, et al; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376:112–123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3
8. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14:377–387. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X
9. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Dittrich R, Reiner Z, Cifkova R, Malojcic B,

- Mayer O, Bruthans J, Wloch-Kopec D, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J PrevCardiol.* 2015; 22:1354–1362. doi: 10.1177/2047487314546825.
10. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *AnnNeurol.* 1995; 37:231–241.
 11. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, Hennerici M. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA.* 1995; 274:1017–1025.
 12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2019;50:e441]. *Stroke.* 2019; 50:e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
 13. Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, Sacco RL, Desmond DW. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. *Stroke.* 1998; 29:2118–2124. doi: 10.1161/01.str.29.10.2118.
 14. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *TheLancet.* 2010;376(9735):112–23.
 15. Yu C, An Z, Zhao W, Wang W, Gao C, Liu S, et al. Sex differences in stroke subtypes, severity, risk factors, and outcomes among elderly patients with acute ischemic stroke. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:174.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof.dr Ranko Raičević	<i>[Signature]</i>
Drugi mentor		
Doktorand	Dr Sabrina Hadžiosmanović	<i>Sabrina Hadžiosmanović</i>

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Beogradu, 06.11.2023.

Ime i prezime doktoranda
Sabrina Hadžiosmanović