

NAU NOM VE U MEDICINSKG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 04.07.2017. godine, broj 5940/11, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**”PROGNOSTI KI ZNA AJ SERUMSKIH NIVOA BIOHEMIJSKIH MARKERA
CEREBRALNOG OŠTE ENJA U RANOJ POSTTRAUMATSKOJ FAZI KOD
PACIJENATA SA TRAUMATSKOM LEZIJOM MOZGA”**

kandidata dr Branislave Stefanovi , zaposlene u Centru za anesteziologiju sa reanimatologijom, Urgentnog centra, Klini kog Centra Srbije u Beogradu

Mentor je Prof. dr Nevena Kalezi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Milakovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Goran Tasi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Pavlovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Prištini, sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Branislave Stefanovi napisana je na ukupno 115 strana i podeljena je na slede a poglavlja: **uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura.** U disertaciji se nalazi ukupno **16 tabela i 16 grafikona.** Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, sadržaj, spisak skra enica, kao i biografiju kandidata.

U **uvodu** su definisani: pojam traumatske lezije mozga, njena podela, etiologija, dijagnostika, epidemiologija, incidenca, prevalenca, mortalitet, visoko rizi ne populacije, mehanizam povredjivanja, patofiziologija traumatske lezije mozga i anesteziološki aspekti le enja traumatske lezije mozga. U uvodu su takodje definisani i biohemijski markeri cerebralnog ošte enja.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od odredjivanja ranih posttraumatskih nivoa neuron specifi ne enolaze (NSE) i proteina S100B kod politraumatizovanih pacijenata sa udruženom traumatskom lezijom mozga (TBI), njihova objektivna senzitivnost i specifi nost kao ranih prediktora stepena ošte enja mozga nakon traume, a u komparaciji sa rezultatima sli nih istraživanja (studija) dr. autora. Takodje su korelirane vrednosti ranih posttraumatskih serumskih nivoa navedenih biomarkera sa krajnjim ishodom, kao i predikcija razvoja ranih posttraumatskih poreme aja moždane funkcije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kohortnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Klini kog centra Srbije u saradnji sa Službom za urgentnu laboratorijsku dijagnostiku Centra za medicinsku biohemiju Klini kog centra Srbije. Studijom je obuhva eno 130 politraumatizovanih pacijenata sa udruženom traumatskom lezijom mozga, hospitalizovanih u Centralnoj jedinici intenzivne terapije Klinike za urgentnu hirurgiju Klini kog centra Srbije. Studija je sprovedena u periodu od januara 2015. do januara 2016. godine. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Eti kog odbora Klini kog centra Srbije. Klju ni mehanizam povredjivaanja je saobra ajni traumatizam i padovi sa visine 3 metra. Detaljno su opisani kriterijumi za uklju ivanje u studijui koriš eni su slede i scoring sistemi: Injury Severity Score (ISS) za procenu težine stepena povrede, Glasgow Coma Scale skor (GCS) u sklopu TBI Severity skora za procenu težine kranio cerebralne povrede i Glasgow Outcome Score (GOS skor), u sklopu TBI Severity skora za procenu ranog neurološkog ishoda 14. dana nakon povredjivanja, kao i Marshal i Rotterdam CT klasifikacioni sistemi za procenu inicijalne CT prezentacije.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih aktuelnih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije rezultate koji su proistekli iz rezultata rada. **Literatura** sadrži spisak od 200 bibliografskih odrednica, navedenih po redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu disertacije.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati su izneti u 5 odeljaka.

U prvom odeljku su obradjeni demografski podaci ispitanika i karakteristike pacijenata koje se odnose na njihovo stanje na prijemu.

U drugom odeljku obradjen je ishod lečenja pacijenata sa traumatskom povredom mozga.

U trećem odeljku su obradjene koncentracije neurobiomarkera u odnosu na karakteristike pacijenata, koncentracije neurobiomarkera u odnosu na težinu povreda i tip lezija, distribucija proteina S100B i neuron specifične enolaze (NSE) u raznim vremenskim intervalima i koncentracije neurobiomarkera u odnosu na ishod povrede.

U četvrtom odeljku definisana je prognostička vrednost neurobiomarkera u predikciji nepovoljnog ishoda nakon traumatske lezije mozga: diskriminativna moć proteina S100B i neuron specifične enolaze (NSE) u predikciji nepovoljnog ishoda, prediktivna vrednost proteina S100B i neuron specifične enolaze (NSE) u dijagnozi nepovoljnog ishoda.

U petom odeljku procenjujvana je prognostička vrednost neurobiomarkera u predikciji smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga (diskriminativna moć proteina S100B i NSE u predikciji smrtnog ishoda, prediktivna vrednost proteina S100B i NSE u dijagnozi smrtnog ishoda nakon traumatske lezije mozga).

C. Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Diskusija iznosi dobijene rezultate i komparira ih sa saopštenjima dr. svetskih studija. Određivanje koncentracija biohemijskih markera cerebralnog oštećenja vrlo je intenzivno i popularno u poslednjim dekadama (Hardemark i sar, 1989; Raabe i sar, 1999). Neuron specifična enolaza (NSE) i protein S100B su najčešće istraživani markeri. Merjenje njihovih koncentracija u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti, nakon moždanog oštećenja, čini ih verodostojnim pokazateljima stepena moždanog oštećenja i omogućava predikciju ishoda. (Chabok i sar, 2012; Al Nimer i sar, 2015; Di Battista i sar, 2015).

Prema studiji Pleines-a i saradnika, oba markera imaju dijagnostičku i prognostičku značajku. Protein S100B informiše o ekstenzivnosti povrede i ishodu nakon povrede, dok NSE direktno procenjuje stepen oštećenja neurona i bolji je indikator neuroinflamacije u pacijenata sa vrlo teškom povredom mozga (Pleines, 2001).

Studija je pokazala značajne dinamske promene koncentracija u sva 4 vremenska momenta za oba markera. Takođe su značajne razlike i u odnosima inicijalnih koncentracija oba markera u odnosu na godine, pol, starost pacijenta i scoring-sisteme korišćene u studiji. Svi dobijeni rezultati koreliraju sa istraživanjem Pleines-a i sar. (2001), El-Maraghi-a i sar. (2013), Mecier-a i sar. (2013) i Thelin-a i sar. (2016 i 2017).

D. Objavljeni rad koji čini deo doktorske disertacije

Stefanovi B, Vuri O, Stankovi S, Mijatovi S, Doklešti K, Stefanovi B, Jovanovi B, Marjanovi N, Kalezi N, Elevated serum protein S100 B and neuron specific enolase values as predictors of an early neurological outcome after the traumatic brain injury, J Med Biochem, 2017;36:1-8. (DOI br. 10.1515/jomb-2017-0018) (IF 1,148) M23

E. ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije):

Studija je originalna, jer je prva koja istražuje prognostičku značajku biohemijskih markera cerebralnog oštećenja isključivo kod politraumatizovanih pacijenata sa udruženom traumatskom lezijom mozga. Na osnovu rezultata ovog istraživanja (studije) mogli bi se formirati precizniji parametri, koji će omogućiti ranu predikciju (predviđanje) stepena oštećenja pojedinih funkcija CNS u traumi, te bi tako mogli biti od značaja u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija "Prognostičku značajku serumskih nivoa biohemijskih markera cerebralnog oštećenja u ranoj posttraumatskoj fazi kod pacijenata sa traumatskom lezijom mozga" kandidata dr Branislave Stefanovi predstavlja originalan naučni doprinos u

intenzivnom le enju neurotraumatizovanih. Po svom sadržaju i formi, dobro napisanom uvodnom delu, jasno postavljenim istraživa kim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i adekvatno formulisanim zaključima, ova disertacija ispunjava sve kriterijume dobro napisanog nau nog rada, zbog ega ova komisija predlaže Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da usvoji pozitivan izveštaj o doktorskoj disertaciji dr Branislave Stefanovi da odobri njenu javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Nevena Kalezi

Komisija:

Prof. dr Branko Milakovi

Prof.dr. Goran Tasi

Prof. dr Aleksandar Pavlovi

Beograd, 10.07.2017. god.