

**REPUBLIKA SRBIJA**  
**UNIVERZITET U NIŠU**  
**MEDICINSKI FAKULTET U NIŠU**  
**Nastavno-naučnom veću**  
**Odboru za poslediplomske studije**

**Predmet:** Stručna ocena i mišljenje komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata mr sci. med. Snežane Tešić Rajković, specijaliste interne medicine.

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, br. 06-837/12 od 26. 06. 2017. god. prihvaćen je izveštaj mentora, prof. dr Biljane Radovanović Dinić, o izrađenoj doktorskoj disertaciji mr sci. med. Snežane Tešić Rajković, pod naslovom: „**Značaj inflamatornih markera i poremećaja sistema hemostaze kod bolesnika sa akutnim pankreatitisom**“ i imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. Dr Aleksandar Nagorni, predsednik

Prof. Dr Biljana Radovanović Dinić, mentor i član

Prof. Dr Goran Marjanović, član

Prof. Dr Tatjana Jevtović Stoimenov, član

Prof. Dr Srđan Đuranović, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

U skladu sa ovom odlukom, komisija donosi sledeći

## **R E F E R A T**

Kandidat mr sci. med. Snežana Tešić Rajković, lekar specijalista interne medicine, zaposlena u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju, Kliničkog Centra u Nišu, obavila je svoje istraživanje u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinici za hematologiju i Centru za medicinsku biohemiju, Kliničkog Centra u Nišu, Republika Srbija, u periodu od 01. 07. 2012. god. do 01. 01. 2014. god. i pripremila doktorsku disertaciju.

Doktorska disertacija je uspešno realizovana u skladu sa obrazloženjem teme. Naslov i sadržaj izrađene doktorske disertacije kandidata mr sci. med. Snežane Tešić Rajković, se u potpunosti podudaraju sa odobrenom temom. Odobreni ciljevi i metodologija rada su tokom izrade doktorske disertacije, ostali nepromenjeni.

Doktorska disertacija sadrži sva predviđena poglavlja i napisana je u skladu sa svim aktuelnim i obavezujućim principima naučno-istraživačkog rada, na 146 stranica (uneto u Times New Roman, 12 pt, proreda 1,5) i sadrži 57 tabela, 37 grafikona, 3 slike i 431 bibliografski citat.

U uvodnom delu je kroz pregled aktuelnih podataka u savremenoj literaturi, dat sažet i precizan prikaz složenih patofizioloških mehanizama tokom blagog, umerenog i teškog oblika akutnog pankreatitisa. Takođe je ukazano na rane poremećaje u sistemu inflamacije i sistemu hemostaze, kao i na uzajamnu vezu između ova dva sistema tokom akutnog pankreatitisa. Disertacija obuhvata opširan prikaz najnovijih svetskih saznanja iz oblasti dijagnostike i klasifikacije akutnog pankreatitisa.

U cilju dokazivanja postavljene hipoteze istraživanja, kandidat je po tipu prospektivne kliničke studije, kod 92 pacijenta sa verifikovanim akutnim pankreatitisom, ispitivao opšte demografske karakteristike, kliničke simptome bolesti, biohemijske markere, inflamatorne biomarkere i parametre hemostaze. Svim bolesnicima je rađen ultrazvučni pregled abdomena a nekima i kompjuterizovana tomografija abdomena. Kriterijumi za uključivanje bolesnika u studiju su precizno određeni, kao i oni za isključivanje iz istraživanja. Bolesnici su podeljeni u 3 grupe na osnovu kriterijuma revidirane klasifikacije iz Atlante. Prva grupa (I – blagi oblik AP) je obuhvatila 52 bolesnika koji nisu imali komplikacije. Druga grupa (II – umereni oblik AP) je obuhvatila 22 bolesnika, koji su imali prolaznu insuficijenciju organa u trajanju do 48 h ili komplikacije u smislu akutnih tečnih kolekcija ili pogoršanje osnovne bolesti zbog AP. Treća grupa (III – težak oblik AP) je obuhvatila 18 bolesnika sa perzistentnom insuficijencijom organa, koja je trajala duže od 48 h. Teški bolesnici smešteni su u jedinicu intenzivne nege Klinike za Gastroenterologiju i hepatologiju, dok su bolesnici sa inficiranom nekrozom pankreasa, kasnije premešteni u Kliniku za hirurgiju.

Za obradu dobijenih rezultata korišćene su odgovarajuće statističke metode obrade podataka.

Dobijeni rezultati pokazuju da u toku akutnog pankreatitisa dolazi do porasta inflamatornih biomarkera i njihov porast je u korelaciji sa težinom kliničke slike akutnog pankreatitisa kao i sa morfološkim promenama na pankreasu. Analizom parametara sistema hemostaze nađen je značajan poremećaj kod gotovo svih bolesnika sa teškim oblikom bolesti,

što ukazuje na aktivaciju procesa koagulacije i aktivaciju inhibitora fibrinolitičkog sistema. Određivanje pojedinih parametara hemostaze omogućava lakšu identifikaciju bolesnika sa mogućnošću razvoja ozbiljnih komplikacija tokom akutnog pankreatitisa.

Najznačajniji inflamatorni markeri u razlikovanju blagog i teškog AP su C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin. Bolesnici sa teškim AP već na prijemu imaju značajno veće vrednosti CRP od onih sa blagim oblikom bolesti, tako da ovaj marker omogućava jasno odvajanje teških bolesnika sa velikim procentom tačnosti. Prokalcitonin kao individualan inflamatorni marker može omogućiti rano odvajanje bolesnika sa teškim akutnim pankreatitisom, koji zahtevaju agresivno lečenje, mada je njegova efikasnost kao prognostičkog parametra nešto manja u odnosu na CRP. Analizom parametara hemostaze zaključeno je da protein C omogućava rano razlikovanje bolesnika sa teškim AP. Razlikovanje teškog AP od blagog i umerenog moguće je na osnovu proteina C određenog pri prijemu, sa senzitivnošću i specifičnošću od 100%, za vrednost ovog parametra od 39 mg/L. Analizom ostalih parametara hemostaze ustanovljeno je da poseban značaj ima i D dimer, određen na prijemu, koji omogućava pravovremenu dijagnozu teških AP. Vrednosti D dimera na prijemu su statistički značajno veće u grupi bolesnika sa teškim AP. D dimer kao rani prediktor težine AP je istovremeno jednostavan za određivanje i jeftin. Fibrinogen, protrombinsko vreme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme i INR kao pojedinačni markeri ne omogućavaju procenu težine AP.

Trombin aktivirajući inhibitor fibrinolize (TAFI ) je koristan i još uvek nedovoljno ispitan parametar u razlikovanju blagih, umerenih i teških AP. TAFI je određivan pri prijemu bolesnika i nađena je senzitivnost 78% i specifičnost 60%, za vrednost ovog parametra od 3.46 ng/ml.

Od posmatranih inflamatornih markera i parametara hemostaze dobijaju se dijagnostički modeli koji sa velikom verovatnošću omogućavaju precizno razlikovanje blagog, umerenog i teškog AP već pri prijemu bolesnika.

Diskusija rezultata je u skladu sa metodologijom drugih studija, i doktorant je diskutovao rezultate svog istraživanja poredeći ih sa rezultatima savremenih studija.

Navedeni zaključci proističu iz rezultata rada i otvaraju nove perspektive u smislu ranog predviđanja težine AP.

Ovo istraživanje doprinosi traganju za markerima inflamatornog odgovora, kao i markerima razvoja multiorganske insuficijencije koji bi omogućili ranu i pouzdanu procenu težine AP. Takođe, ono doprinosi utvrđivanju povezanosti između sistema hemostaze i inflamatornih procesa.

## **Zaključak komisije**

Doktorska disertacija mr sci. med. Snežane Tešić Rajković, pod naslovom: „Značaj inflamatornih markera i poremećaja sistema hemostaze kod bolesnika sa akutnim pankreatitisom “ predstavlja samostalno izvedenu i originalnu studiju od naučnog i kliničkog značaja. Ova disertacija je deo primenjenih, ali i razvojnih istraživanja u gastroenterohepatologiji, koja imaju za cilj pravovremenu identifikacije bolesnika sa teškim akutnim pankreatitisom koji zahtevaju brz i optimalni terapijski pristup.

Kandidat je u svom radu iskazao visoku kompetentnost u primeni naučno-istraživačke metodologije, kao i upotrebi referentne bibliografije. Svojim originalnim autorskim radom, doprinosi boljem razumevanju kompleksnih kliničkih aspekata savremenog dijagnostičkog i terapijskog pristupa obolelima od akutnog pankreatitisa.

Na osnovu navedenog, komisija za ocenu doktorske disertacije prihvata i pozitivno ocenjuje doktorsku disertaciju, te daje predlog Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta da prihvati urađenu disertaciju i donese odluku o njenoj odbrani.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. Dr Aleksandar Nagorni, predsednik

-----

Prof. Dr Biljana Radovanović Dinić, mentor i član

-----

Prof. Dr Goran Marjanović, član

-----

Prof. Dr Tatjana Jeytović Stoimenov, član

-----

Prof. Dr Srdan Đuranović, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

-----

## **Glavni naučni doprinos doktorske disertacije**

Originalan i jedinstven naučni rad, dobro koncipiran, sa jasno definisanim ciljevima i rezultatima je od ogromnog značaja kako za naučnu javnost, tako i za kliničku praksu, prvenstveno kada je reč o ranoj proceni težine AP i pravilnom praćenju progresije bolesti.

Ovo istraživanje će doprineti traganju za markerima inflamatornog odgovora kao i markerima razvoja multiorganske insuficijencije koji bi omogućili ranu i pouzdanu procenu težine AP. Takođe, ono će doprineti utvrđivanju povezanosti između sistema hemostaze i inflamatornih procesa. Očekujemo da dobijeni rezultati pomognu u bržoj identifikaciji bolesnika sa teškim akutnim pankreatitisom što bi omogućilo brži i optimalni terapijski pristup.

## **Broj publikovanih radova iz oblasti gastroenterohepatologije: 24**

Autorski rad sa SCI liste dr Snežane Tešić Rajković iz teme doktorske disertacije:

Tesic Rajkovic S, Radovanovic Dinic B, Djordjevic M, Marjanovic G, Grgov S. The prediction of acute pancreatitis severity by the combined analysis of inflammatory biomarkers and coagulation parameters. Revista Română de Medicină de Laborator Vol. 25, Nr. 3, Iulie 2017. DOI: 10.1515/rrlm-2017-0022