

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 13. 06. 2016. godine, broj 5940/05, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena efikasnosti rane rehabilitacije nakon aneurizmalnogsubarahnoidalnog krvarenja kod bolesnika operisanih u akutnom terminu“

kandidata dr An eleMilovanovi , zaposlene na Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Ivana Petroni Markovi . Komentor je Prof. dr Danica Gruji i .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Miloš Jokovi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr. Aleksandra Dragin, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vladislava Vesovi Poti , profesor Medicinskog fakulteta u penziji

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 doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr An ele Milovanovi napisana je na ukupno 106 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 46 tabela, 17 grafikona 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, priloge, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to subarahnoidalno krvarenje (SAH). Opisana je etiologija i podela intrakranijalnihaneurizmi, epidemiologija cerebralnih aneurizmi i

subarahnoidalnog krvarenja. Tako e, klini ka slika i dijagnostika subarahnoidalnog krvarenja, komplikacije SAH, patogeneza cerebralnog vazospazma i patofiziologija ishemije mozga. Detaljno je opisana vaskularna anatomija centralnog nervnog sistema. Dat je pregled le enja bolesnika sa SAH, sa posebnim osvrtom na ranu rehabilitaciju i ishod bolesnika, kao i probleme sa kojima se susre u bolesnici nakon SAH. Detaljno su razmotreni ti problemi (depresija, anksioznost, mentalni status, kvalitet života). Tako e je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za protokol rane rehabilitacije za bolesnike operisane nakon aneurizmalnog subarahnoidalnog krvarenja u akutnom terminu.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja da li postoji i kakva je povezanost rane rehabilitacije i vertikalizacije, sa prevencijom nastanka tromboembolijskih komplikacija, vazospazma, ishemije kod bolesnika kod kojih je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom zapo eta 2-5-og dana od krvarenja, u odnosu na bolesnike kod kojih je rana rehabilitacija zapo eta odmah a vertikalizacija 12-og dana od krvarenja. Tako e, da se ispita kakva je povezanost vertikalizacije sa nastankom depresivnosti, anksioznosti i kognitivnim statusom, funkcionalnim oporavkom i kvalitetom života izme u ove dve grupe bolesnika.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o istraživanju koje je bilo tipa randomizovanog klini kog oglada. Sprovo eno je na Klinici za neurohirurgiju Klini kog Centra Srbije i to u periodu od 1. VI 2013. do 1. VI 2015. Istraživanje je odobrio Eti ki komitet Medicinskog fakulteta , Univerziteta u Beogradu. Opisan je na in podele bolesnika u dve grupe i svi bolesnicisu dali pisani pristanak pre uklju enja u istraživanje. Detaljno je opisan na in pregleda bolesnika i medicinske dokumentacije, zatim na in intervjuisanja bolesnika, kao i kriterijumi za uklju enje u istraživanje. Postoperativnoretestiranje je obavljeno mesec i tri meseca nakon operacije. Svi upitnici koji su koriš eni u istraživanju su detaljno opisani, a pojašnjen je i na in skorovanja.

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

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

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 219 reference

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Prose nastarostbolesnikaje 51,85 godina isli naje u obegrupe. Najmla ibolesnikimao je 25 a najstariji 71 godinu. Dve tre ine bolesnika je ženskog pola i u jednoj i u drugoj grupi ( $p = 0,993$ ).I u jednoj i u drugojgrupinaj eš i je gradus II poHunt-Hess-u, 66,2%. Naj eš elokalizacijesuACoA 44,6% i ACM sa 38,5%. Nije bilo statisti ki zna ajne razlike u zastupljenosti ranih komplikacija izme u ispitivanih grupa (Hi-kvadrat = 3,344;  $p = 0,067$ ). Najve i broj vazospazama se desio u periodu od osmog do jedanaestog dana od rupture i to 11 (32,4%) u grupi I i 6 (19,4%) u grupi II. Na otpustu je visoko statisti ki zna ajno ve i broj bolesnika sa ishemijom u grupi I nego u grupi II (Hi-kvadrat =8,370;  $p = 0,004$ ). Dobijena je statisti ki zna ajna razlika izme u grupa u zastupljenosti hemiplegije na otpustu ( $p = 0,035$ ) kao i nakon mesec dana ( $p = 0,050$ ) dok nakon tri meseca razlika nije statisti ki zna ajna ( $p = 0,173$ ). Skor depresije po Zungu u grupi I je statisti ki zna ajno viši u drugom( $p=0,013$ ) i tre em merenju ( $p = 0,020$ )nego na otpustu, dok u grupi II nije bilo statisti ki zna ajne razlike. Ve i skor po Zungu i depresije i anksioznosti govori o težoj gradaciji. Što se ti e anksioznosti, u grupi I je došlo do porasta skora anksioznosti nakon mesec dana u odnosu na skor na otpustu da bi taj skor blago pao nakon tri meseca. U grupi II nije bilo zna ajne promene skora anksioznosti u drugom i tre em u odnosu na merenje na otpustu. Mini mental skor (MMSE) u prva dva merenja je statisti ki zna ajno ve i u grupi II ( $p=0,040$ ,  $p=0,025$ ). Nakon tri meseca nije bilo statisti ki zna ajne razlike u MMSE skor u izme u ove dve grupe bolesnika. MMSE skor u svakoj od ispitivanih grupa bolesnika je statisti ki zna ajno ve i nakon tri meseca u odnosu na otpust ( $p=0,000$ ). Što se ti e skale za (FIM), vidimo da je skor samozbrinjavanja statisti ki zna ajno ve i u grupi II na otpustu ( $p=0,021$ ) i nakon mesec dana ( $p=0,020$ ). Nakon tri meseca nije bilo statisti ki zna ajne razlike u skor u samozbrinjavanja izme u ispitivanih grupa. I u jednoj i u drugoj

grupi došlo je do statistički značajnog povećanja skora samozbrinjavanja. Skorkontrolesfunkcija statistički značajniji u grupi II na otpustu ( $p=0,046$ ) i nakon mesec dana ( $p=0,025$ ). Nakon tri meseca nije bilo statistički značajne razlike u skorukontrolesfunkcija izme uispitivanih grupa. Što se tiče transfera, u obe grupe je došlo do rasta vrednosti skora transfera nakon tri meseca u odnosu na skor na otpustu. Postoji statistički značajna razlika u skorukomocije izme u grupa na otpustu i nakon tri meseca ( $p=0,023$ ). Došlo je do statistički značajnog povećanja vrednosti skora lokomocije nakon tri meseca u odnosu na stanje na otpustu u obe ispitivane grupe ( $p=0,000$ ). U okviru segmenata skale za kvalitet života, WHOQOL- BREF, vidimo: da u okviru fizičkog zdravlja postoji visoko statistički značajna razlika nakon mesec dana ( $p=0,003$ ) i nakon tri meseca ( $p=0,001$ ). Bolji su bolesnici iz grupe II. Kada je reč o Psihičkom zdravlju, u grupi II dobijena je statistički značajna razlika nakon tri meseca u odnosu na skor na otpustu ( $p=0,019$ ) i u odnosu na skor nakon mesec dana ( $p=0,016$ ). Došlo je do poboljšanja psihičkog zdravlja u grupi II. U grupi I je došlo do statistički značajnog smanjenja skora socijalnih odnosa nakon jednog meseca ( $p=0,070$ ) i nakon tri meseca ( $p=0,001$ ) u odnosu na skor na otpustu dok u grupi II nije bilo statistički značajne promene. Ista situacija je i sa skorom Životne okoline.

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Do danas, nema jasno postavljenog protokola za započinjanje rane rehabilitacije i vertikalizacije bolesnika nakon operisanog aneurizmalnogsubarahnoidalnog krvarenja u akutnom terminu. Takođe, nema ni istraživanja na tu temu. Postoje istraživanja koja su rađena na temu rehabilitacije nakon aneurizmalnogsubarahnoidalnog krvarenja, ali ne u cilju određivanja što boljeg i preciznijeg termina za započinjanje vertikalizacije nakon hirurškog rešavanja rupturiraneganeurizme u akutnom terminu. Postoje takođe istraživanja koja prate bolesnike nakon SAH, ali ne preciziraju kada je započeta vertikalizacija. Upravo zato i postoji poziv na međunarodnu saradnju a i referišu da nema randomizovanih studija koje prate ranu rehabilitaciju i vertikalizaciju. Dakle, nema rezultata, do sada objavljenih, sa kojim bi mogli porediti naše rezultate. Ono što možemo porediti su opšti podaci ali ne i

podaci vezani za samu ranu rehabilitaciju ili njene posledice tj. podatke sagledane u odnosu na termin započinjanja vertikalizacije.

Prose na starost bolesnika u našem istraživanju je 51,85 godina i je slična u obe grupe. Najmlađi pacijent imao je 25, a najstariji 71 godinu. Prema literaturnim podacima, najčešća starost bolesnika s rupturiranomaneurizmom je između 55 i 60 godina (Brisman JL i sar., 2006, Bracard S. i sar., 2006). Frontera i saradnici nalaze u svojoj seriji od 580 bolesnika sa SAH prosečnu starost od 53 godine (16-89) (Frontera JA i sar., 2009).

U našem istraživanju, dve trećine bolesnika u obe grupe činile su osobe ženskog pola, što se slaže sa podacima iz literature. Rinkel navodi da je prevalencija aneurizmi veća kod ženskog pola i ima tendenciju porasta s porastom starosti (Rinkeli sar., 2008, Priebe i sar., 2007). Frontera i saradnici u svojoj studiji u kojoj je bilo uključeno 580 bolesnika sa SAH-om nalaze 68% bolesnica ženskog pola (Frontera i sar., 2009).

Najčešće zastupljen je gradus II po H &H i to sa 66,2% u obe grupe. Prema podacima iz literature, oko 60% bolesnika pripada gradusu I- II po Huntu i Hessu, oko 25% gradusu III, a oko 15% gradusu IV, V (McLaughlin i sar., 2006, Varmai i sar., 2000).

Najčešća lokalizacija je bila na ACoA, u 44,6% slučajeva, zatim na ACM, u 38,5% slučajeva. Prema literaturnim podacima opisuje se da su najčešće smeštene na *a. communicans anterior* (38,8%) (Rinkel i sar., 1998).

Od pojedinačnih komplikacija najčešće su bile zastupljene u obe grupe TT, pneumonija i meningitis. Pneumonija, meningitis, disbalans elektrolita i tromboza predstavljaju zajedničke medicinske komplikacije (Bederson i sar., 2009).

Postoje velike teškoće u iznošenju podataka o incidenciji cerebralnog vazospazma, kako zbog teškoća u dijagnostikovanju, tako i zbog samog definisanja cerebralnog vazospazma, te se jako razlikuju i u rasponu su od 1,5 do 91% (Sevraini i sar., 1999, Disney i sar., 1988). U našem istraživanju, znatno veći procenat kliničkog vazospazma javio se u grupi I (73,6%), dok je u grupi II bio skoro tri puta manji (29,1%). Dakle, veći je procenat bolesnika s kliničkim vazospazmom u grupi I, koja je imala vertikalizaciju 2-5 dana odmah nakon krvarenja. Vreme javljanja vazospazma u našem istraživanju podudara se sa

literaturnim podacima. Druga istraživanja koje govore o uсталosti klini kog vazospazma ne navode termin vertikalizacije, a imaju manju uсталost javljanja vazospazma.

U našem istraživanju broj depresivnih iznosi 64,6% na otpustu, 72,3% nakon mesec dana i 67,7% nakon tri meseca. Podaci iz literature pokazuju da je tri meseca nakon SAH-a, 60% bolesnika pokazivalo klini ke simptome posttraumatskog stresa (intruzivne misli i izbegavanje podsetnika na traum), 30% nakon devet meseci, a samo tri bolesnika nakon osamnaest meseci (Powelli sar., 2004).

U našem istraživanju broj anksioznih bolesnika iznosio je 44,6% na otpustu, 55,4% nakon mesec dana i 47,7% nakon tri meseca. Kod 25-50% bolesnika nakon moždanog udara prisutna je anksioznost u akutnoj fazi, a nakon godinu dana, kao i nakon 3 godine, prevalenca je nešto manja (Aströmi sar., 1993).

Iz našeg istraživanja vidimo da problem kognicije na otpustu u obe grupe iznosi 49,2%, Nakon mesec dana, ukupno 26,2% bolesnika, nakon tri meseca ukupno 13,8% bolesnika ima problem kognicije. Naši rezultati (26,2%) slažu se sa istraživanjem House i saradnici (House i sar., 1990) koji nakon mesec dana od insulta pronalaze pozitivan MMSE skor kod 26% bolesnika a ukazuju i na korelaciju nižeg MMSE skora i izraženijeg intenziteta depresivnog reagovanja.

Paker i saradnici (Pakeri sar., 2010) u subakutnoj fazi insulta (8-21 dan) pronalaze MMSE<21 u 63,6% slu ajeva.

Ako pogledamo zbirni FIM, vidimo da u grupi I skor na otpustu iznosi 50,2 a u grupi II 66. Nakon mesec dana, u grupi I skor iznosi 68, a u grupi II 80,7. Nakon tri meseca u grupi I skor iznosi 77 a u grupi II 86,4. Neki istraživa i su referisali uspešnu rehabilitaciju kao FIM skor ve i od 80 (Turhani sar., 2006). Odavde sledi da uspešni oporavak ima grupa II nakon mesec dana, dok grupa I ne postiže taj nivo ni nakon tri meseca. Saciri navodi dobar funkcionalni oporavak takvih bolesnika, ali ne govori o nivou funkcionalnosti(Sacirii sar., 2002).

Bolesnici nakon SAH-a imaju smanjen kvalitet života posle 6 i 12 meseci od SAH-a i bez jasnog fizičkog oštećenja (Tjahjadia sar., 2013). Smanjen kvalitet života je potvrđen i u našem istraživanju, i to u grupi I.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Milovanović A, Grujić D, Bogosavljević V, Joković M, Mujović N, Petronić Marković I. Efficacy of Early Rehabilitation after Surgical Repair of Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Outcomes after Verticalization on Day 2-5 versus Day 12 Post-Bleeding. Turkish Neurosurgery

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Rana rehabilitacija nije povezana sa prevencijom nastanka tromboembolijskih komplikacija, vazospazma, ishemije. Takođe, ni vertikalizacija nije povezana sa prevencijom nastanka tromboembolijskih komplikacija, ali jeste sa pojavom vazospazma i ishemije kod bolesnika kod kojih je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom započeta 2-5-og dana od krvarenja, u odnosu na bolesnike kod kojih je rana rehabilitacija započeta odmah avertikalizacija 12-og dana od krvarenja. Veći broj vazospazama i ishemija desio se kod bolesnika kod kojih je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom započeta 2-5-og dana od krvarenja.

Vertikalizacija je povezana sa nastankom depresivnosti, anksioznosti i kognitivnim problemima kod bolesnika kod kojih je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom započeta 2-5-og dana od krvarenja u odnosu na bolesnike kod kojih je rana rehabilitacija započeta odmah avertikalizacija 12-og dana od krvarenja. Depresivnost, anksioznost, kao i lošiji kognitivni oporavak zabeležen je kod bolesnika kod kojih je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom započeta 2-5-og dana od krvarenja, u odnosu na bolesnike kod kojih je rana rehabilitacija započeta odmah avertikalizacija 12-og dana od krvarenja.

Vertikalizacija je povezana sa funkcionalnim oporavkom i kvalitetom života kod bolesnika kod kojih je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom započeta 2-5-og dana od krvarenja, u

odnosu na bolesnike kod kojih je rana rehabilitacija započeta odmah a vertikalizacija 12-og dana od krvarenja. Lošiji funkcionalni oporavak i smanjen kvalitet života je izraženiji kod bolesnika kod kojih je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom započeta 2- 5-og dana od krvarenja.

Doktorska disertacija „Procena efikasnosti rane rehabilitacije nakon aneurizmalnogsubarahnoidalnog krvarenja kod bolesnika operisanih u akutnom terminu“ dr Anje Milovanovi, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja pre svega rane rehabilitacije uopšte, a posebno njeno mesto i ulogu u ovoj grupi bolesnika. Ovakvih istraživanja, kao što je već rečeno, nema ni u svetu, te je u tome i dodatni doprinos ovog istraživanja. Iz njega se može postaviti zaključak da je rana rehabilitacija sa vertikalizacijom bitan segment u lečenju i oporavku ovih bolesnika, ali da je jako bitno sagledati kompletnog bolesnika i analizirati pravi momenat za započinjanje iste. Obzirom, da je u lečenju ovih bolesnika uključen multidisciplinarni tim, stoga je i najbolje, da svako sa svoje strane nastoji da unapredi stanje bolesnika, a uvek poštuju i *pravilo „ primumnonnocere“*. Kao predloženi protok rane rehabilitacije bolesnika nakon operisanog aneurizmalnog krvarenja u akutnom terminu bio bi, da neposredno nakon hirurške intervencije se može započeti bezbedna rana rehabilitacija, ali na nivou kreveta, a vertikalizacija tek po 12-om danu od krvarenja.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući i zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Anje Milovanovi i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.



U Beogradu, 04. 07. 2016.

lanovi Komisije:

Mentor

Prof. dr Miloš Jokovi

Prof. dr Ivana Petroni Markovi

---

---

Doc. dr Aleksandra DraginKomentor

Prof. dr Danica Gruji i

---

---

Prof. dr Vladislava Vesovi Poti

---

