

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.11.2017. godine, broj 5940/13, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom

**„Eritropoetin kao biološki marker  
procene ishoda lečenja politraumatizovanih pacijenata“**

kandidata dr Vladimira Arsenijevića, zaposlenog u Centru za zbrinjavanje urgentnih stanja Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vasilije Jeremić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:  
Prof. dr Ana Šijački, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu  
Doc. dr Tamara Alempijević, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu  
Prof. dr Aleksandar Pavlović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Vladimira Arsenijevića napisana je na ukupno 111 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 32 tabele, 22 grafikona, pet algoritama i četiri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U poglavlju **Uvod** analizirana je teška trauma kao je jedan od najznačajnijih problema razvijenog sveta i treći uzrok smrti posle kardiovaskularnih i malignih bolesti, a prvi u najvitalnijoj životnoj populaciji. Trauma je akutno oštećenje organizma sa razaranjem tkiva i odgovarajućim funkcionalnim poremećajem prouzrokovano delovanjem neke spoljašnje sile (mehanička, termička, hemijska, aktinička). Naglašeno je da procenjivanje stepena obolezlosti organizma predstavlja jedan od osnovnih postupaka u medicinskoj

praksi. Opisan je eritropoetin je endogeni hormon za koji u poslednje vreme vlada veliko interesovanje za primenu u proceni i terapiji pacijenata.

Prikazan je C-reaktivni protein (CRP), koji se stvara u jetri, a čija je povećana koncentracija u serumu direktno povezana sa postojećom inflamacijom u organizmu. Obrađuje se i IL-6, citokin koji se stvara, kao odgovor na stimulans, u širokom spektru imunološki aktivnih ćelija. Važan je u stvaranju reaktanata akutne faze od strane hepatocita i izgleda da je glavni vodič impulsa koji upravljaju njihovom sekrecijom.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Postavljena je hipoteza da nivo eritropoetina može da bude prateći marker toka bolesti politraumatizovanog pacijenta.

Postavljeni su ciljevi da se analiziraju demografski i epidemiološki podaci koji se odnose na politraumu i njenu etiologiju, da se prate vrednosti nivoa eritropoetina u korelaciji sa nivoom interleukina 6, hemoglobina i anatomskih i patofizioloških skorova i da se izvrši analiza korelacije koncentracija eritropoetina sa ishodom i tokom lečenja politraumatizovanih pacijenata.

U poglavlju **Materijal i metode** je navedeno da se radi o deskriptivnoj prospektivnoj kohortnoj kliničkoj studiji. Navedeno je mesto i period istraživanja, selekcija pacijenata, kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije, instrumenti merenja, kao i način uzimanja i čuvanja uzoraka, aparati, testovi i metode kojima su rađene laboratorijske analize. Detaljno su navedeni sistemi skorovanja upotrebljeni u studiji. Detaljno su navedene metode analitičke i deskriptivne statistike, izbor testova u odnosu na tip raspodele i vrstu podataka kao i način prikazivanja podataka. Navodi se da su podaci obrađeni u u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključjenja u studiju.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena literatura sadrži spisak od 180 referenci.

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

U demografsko-epidemiološkoj analizi je pokazano da je ispitivanu grupu činilo oko 75% pacijenata muškog i 25% pacijenata ženskog pola, prosečne starosti 58 godina. Najmlađi pacijent imao je 16, a najstariji 88 godina. Većina pacijenata bila je u četvrtoj i petoj, a zatim u drugoj i trećoj deceniji života.

Najzastupljeniji etiološki faktor povređivanja bili su saobraćajni udesi (preko 60% pacijenata), a zatim padovi sa visine (oko 30% pacijenata). Ostali pacijenti bili su povređeni hladnim oružjem.

Gotovo 70% pacijenata provelo je na hospitalnom lečenju preko sedam dana, što se tumači težinom povreda i sistemskim komplikacijama. Preživela su 34 pacijenat (validni procenat 89%).

Najmanja vrednost Injury severity score (ISS) bila je 17, što govori da se kod svih pacijenata radilo o teškim multiplim povredama. Srednji ISS u grupi bio je 41.

Od patofizioloških skorova analizirani su APACHE II i SOFA skor i to u četiri merenja. Vrednosti APACHE II skora nisu pokazale signifikantne razlike između merenja, dok su vrednosti SOFA skora pokazale statistički značajne razlike u rađena četiri merenja i to između drugog i sedmog dana. U ovu grupu sa signifikantnim razlikama SOFA skora spadaju svi pacijenti koji su imali sistemske komplikacije.

Analiza APACHE II skora u odnosu na tok bolesti i ishod pokazuje da postoji značajna razlika između svih merenja, a takođe da je razlika značajna po promeni skora kod pacijenata kod kojih je došlo do smrtnog ishoda u odnosu na preživеле.

Analiza SOFA skora u odnosu na tok bolesti i ishod pokazuje da postoji značajna razlika u sva četiri merenja kada se uzorak podeli po ishodima, kod pacijenata kod kojih je došlo do pojave sistemskih komplikacija. Razlika je takođe značajna kod pacijenata koji su preživeli u odnosu na one sa smrtnim ishodom.

Za vrednosti nivoa eritropoetina utvrđeno je da u ovoj studijskoj grupi postoji statistički visoko značajna razlika između sva četiri merenja, po danima. Kada se uzorak podeli po ishodima, u grupi pacijenata koji nisu imali smrtni ishod, postoji značajna razlika između sva četiri merenja, kao i u grupi pacijenata koji su imali smrtni ishod.

Za nivo eritropoetina, komparacijom između živih i umrlih i međugrupno, utvrđeno je da postoji značajna razlika prvog, drugog, trećeg i sedmog dana (u svim merenjima). Utvrđeno je takođe da postoji značajna razlika po promeni EPO između grupa.

Testirajući promenu EPO i Apache II MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i Apache II skora.

Testiranje promenu EPO i SOFA skora MIX modelom dalo je isti rezultat kao za odnos promene APAHE II skora i eritropoetina.

Testirajući promenu EPO i CRP-a MIX modelom, utvrđeno je da nema statistički značajne veze između promene EPO i CRP-a.

Testirajući promenu EPO i IL6 MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i IL6. Definitivno je zaključeno da EPO i IL6 najviše koreliraju u odnosu na sve ispitivane parameter (APACHE II, SOFA, CRP).

Testirajući promenu EPO i Hgb MIX modelom, utvrđeno je da postoji statistički značajna veza između promene EPO i Hgb.

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

Analizom demografskih podataka uočava se da su politraumatizovani najčešće iz uzrasne grupe 50-75 godina. Ovi podaci u skladu sa studijom sprovedenoj od strane Berber O. et al., 2017., koji su imali sličnu strukturu pacijenata. Daljom analizom demografskih podataka iz ove studije pokazuju da postoji dominacija muškog pola (74.4% muškaraca naspram 25.6% žena). Upoređivanjem rezultata ove sa rezultatima drugih studija utvrđeno je da su dobijeni rezultati u skladu sa drugim studijama sprovedenim na ovu temu (Hyder AA et al, 2017; Bemora JS et al., 2017.). Zanimljiva je činjenica, koja je i potvrđena ovom studijom, da se u saobraćaju teže povređuju stariji i iskusniji vozači nego mlađi, iako bi se očekivali drugačije. Trajanje hospitalizacije za pacijente uključene u studiju je podeljeno na kraće (32,6%) i duže od sedam dana (67,4%). Dužina hospitalizacije razlikuje se u drugim studijama sprovedenih na ovu temu. Tako u studiji sprovedenoj od strane Paydar S. et al., 2016. prosečno trajanje hospitalizacije iznosilo je 7.4 dana sa maksimalnim trajanjem hospitalizacije od 21 dana. Analiza mortaliteta, pokazuje da on iznosi 10.5%, dok je prežvelih pacijenata bilo 89.5% a za 11.5% pacijenata nemamo podataka o ishodu. Studija sprovedena od strane El

Mestoui Z. et al., 2017., došla je do nešto drugačijih podataka. Kod njih je od 1073 politraumatizovana pacijenta umrlo 19.1% tokom hospitalizacije, što je verovatno uslovljeno mnogo većom serijom bolesnika. U SAD mortalitet je bio 11% dok je u Holandiji 10%. U studiji prosečna vrednost ISS skora, koji se koristi kao zlatni standard u klasifikaciji ozbiljnosti politraumatizovanih pacijenata bila je  $39.93 \pm 13.852$ , minimalni ISS skor iznosio je 17 a maksimalni 75. Kako ISS skor predstavlja skor težine povrede, vidi se da je većina pacijenata bila sa komplikovanom politraumom. Rau CS et al., 2017., takođe su u svojoj studiji imali medijanu ISS skora manju nego kod nas ali nešto veću u odnosu na prethodno navedenu studiju.

Analizom APACHE II skora, fiziološkog skora za procenu traume, između grupe koja je imala pozitivan klinički tok i grupe koja je imala negativan klinički tok postoji statistički značajna razlika, dok u grupi sa pozitivnim tokom nema statistički značajne razlike. Kod pacijenata koji su imali pozitivan tok vrednosti APACHE II skora u svakom sledećem merenju su bile osetno manje, što pokazuju i podaci iz referentne literature (Knaus WA et al., 1985; Agarwal A. et al., 2015.). Drugi patofiziološki skor, SOFA, pokazao je sličan trend.

Analizirajući vrednosti eritropoetina utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u nivoima, sa znatno višim vrednostima kod pacijenata sa negativnim kliničkim tokom. Ovi podaci su u skladu sa literaturom, s obzirom na ulogu eritropoetina kod politraume. Naime, prilikom povrede, dolazi do ishemije i oštećenja delova tela i kao reakcija luči se povećana količina eritropoetina (Robinson Y et al., 2006.). Upoređujući kako se ponaša APACHE II skor u odnosu na promenu eritropoetina primećeno je da sa smanjenjem vrednosti eritropoetina opada i vrednost APACHE II skora. Ova povezanost je u skladu sa literaturom, jer, kako se poboljšava stanje pacijenta, opada vrednost endogenog eritropoetina (Knaus WA et al., 1985.; Robinson Y et al., 2006.). Slična dinamika je zapažena i u relaciji SOFA skora i nivoa eritropoetina, što je takođe u skladu sa publikovanim podacima (Lee M et al., 2015.; Hwang SY et al., 2012.). Analizirajući korelaciju IL-6 i eritropoetina primećeno je da postoji značajna statistička korelacija između ova dva parametra. Utvrđeno je da se sa padom vrednosti eritropoetina smanjuje i vrednost interleukina svakim sledećim merenjem, što je u skladu sa literaturom (Reikeras O, Borgen P., 2014.). Analizirana je i povezanost eritropoetina i hemoglobina i utvrđeno je da postoji statistički značajna povezanost između vrednosti

eritropoetina i hemoglobina. Ta povezanost je obrnuto srazmerna. Dobijeni rezultati su u skladu sa literaturom. Kako postoji ishemija tkiva i smanjeno dopremanje kiseonika, tako je povećana vrednost eritropoetina. Pošto je kod politraumatizovanih pacijenata anemija uobičajen nalaz, i očekuje se da vrednosti hemoglobina budu na niskom nivou (Hayden SJ et al., 2012.; Fink MP, 2004.).

CRP, kao marker sistemskog inflamatornog odgovora ne koleriše sa ISS skorom u ovoj studiji. Podaci o ovoj korelaciji se razlikuju u literaturi (Alper B, Erdogan B., 2016.).

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

Arsenijevic V, Sijacki A, Marjanovic I, Micic D, Nikolic V, Veljkovic A, Popovic P, Stankovic S, Jeremic V. Erythropoietin in Evaluation of Treatment Outcomes in Patients with Polytrauma. Acta Clinica Croatica, DOI 10.20471/acc.2017.56.04.01

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

Istraživačka svrha studije bila je da se utvrdi korelacija stepena krvavljenja i EPO odgovora. Studija može da da dopinos, fokusirajući se na pacijente sa anemijom i Hgb ispod 105 g/l, ukazivanju na činjenicu da je *timing* merenja sekrecije EPO u akutnoj anemiji od kritičnog značaja, da bi se izbegli pogrešni zaključci u korelaciji između izmerenih vrednosti EPO i Hgb.

U dosadašnjim studijama, na ograničenom broju politraumatizovanih pacijenata, u većini slučajeva uočen je značajan odgovor na akutnu anemiju i to u ranom periodu njenog razvoja. Pik sekrecije EPO je zabeležen u okviru prva četiri dana. Ovaj mehanizam sekrecije bi morao biti uzet u obzir u daljim studijama EPO sekrecije kod teško traumatizovanih pacijenata.

Kod teško traumatizovanih pacijenata postoji smanjenje produkcije eritrocita usled kombinovanog efekta nemog EPO odgovora, neadekvatne iskorišćenosti Fe i eritropoeze sa restrikcijom Fe. Proinflamatorni medijatori (TNF-a, IL-1ra, IL-2, i IL-6), „optuženi“ su za nemi EPO odgovor kod traumatizovanih pacijenata u JIL.

Doprinos utvrđivanju korelacije novoa EPO i IL6 vodi ka korigovanju broja alogenih RBC transfuzija, koje su udružene sa pojavom komplikacija kod politraumatizovanih pacijenata, uključujući veću stopu mortaliteta, duži boravak u JIL, produženu hospitalizaciju i povećanu incidencu intrahospitalnih infekcija.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i adekvatan, a metodologija rada je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući 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 Vladimira Arsenijevića „Eritropoetin kao biološki marker procene ishoda lečenja politraumatizovanih pacijenata“ i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.12. 2017. god.

**Mentor:**

Prof. dr Vasilije Jeremić

**Komisija:**

Prof. dr Ana Šijački

---

Doc. dr Tamara Alempijević

---

Prof. dr Aleksandar Pavlović

---