

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 03.11.2014. godine, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ Uloga D-dimera u predvi anju toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece“
kandidata Mr.Sci.Med. Dr. Aleksandre Boškovi , zaposlene u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije” dr Vukan upi ”. Mentor je Prof. dr Sr an Paši .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Milini Nikola, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Popovi Dragan, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Dejan Markovi , profesor Stoamatološkog fakulteta u Beogradu

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 Mr. Sci.Med.Dr. Aleksandre Boškovi napisana je na 65 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 18 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** su definisani laboratorijski i radiografski parametri akutnog pankreatitisa, i opisana incidenca i prevalenca ovog oboljenja u dečijem uzrastu. Navedeni su patofiziološki procesi akutnog pankreatitisa (AP) sa posebnim osvrtom na nastale poremećaje koagulacije. Opisana je uloga D- dimera u nastanku AP. Dat je dosadašnji pregled literature u vezi poremećaja koagulacije koji se javljaju u AP u adultnoj i dečijoj populaciji. Takođe su detaljno opisane lokalne i sistemske komplikacije koje se javljaju u toku AP kao i dijagnostika istih. U stepenovanju težine bolesti doktorant je koristio PAPS skor (Pedijatrijski skor za težinu kliničke slike akutnog pankreatitisa) iz 1996.godine kao i skorašnju revidiranu Atlanta klasifikaciju iz 2013. godine.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u tome da se utvrdi uloga D- dimera u predviđanju nastanka dve najvažnije lokalne i sistemske komplikacije akutnog pankreatitisa u dece (sindrom multiplog popuštanja organa-MOF i pseudocista pankreasa) kao i da se analizira korelacija nivoa D-dimera i kliničkih znakova akutnog pankreatitisa (tahikardija, hipertenzija, ikterus) i da se ispita povezanost između nivoa D-dimera i ostalih laboratorijskih pokazatelja aktivnosti akutnog pankreatitisa.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je studija retrospektivna kao i da je obuhvatila pacijente uzrasta do 18 godina koji su bili hospitalizovani u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “dr Vukan Čupić” u period od januara 2010. godine do kraja juna 2013. godine. Precizno su navedeni kriterijumi za postavljanje dijagnoze AP kao i kriterijumi za procenu težine kliničke slike. Opisane su tehnike za određivanje i praćenje nastalih sistemskih i lokalnih komplikacija. Takođe su detaljno navedeni kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata iz studije.

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 113 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

U skladu sa ranije objavljenim studijama u adultnoj populaciji, ovo je prva studija koja je pokazala da su povišene vrednosti D-dimera udružene sa razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija i u dečijoj populaciji. Nivo D-dimera je bio značajno veći u grupi ispitanika sa pseudocistom, kod ispitanika koji su zahtevali mehaničku ventilaciju, kod ispitanika sa MOF-om kao kod ispitanika koji su imali smrtni ishod. D-dimer je pokazao veliku preciznost u predviđanju nastanka pseudociste pankreasa sa optimalnom cut-off vrednošću od 442.5 µg/L, senzitivnosti (Sn) 100% i specifičnosti (Sp) 62.1%, dok je u predviđanju MOF-a optimalna cut-off vrednost 1189 µg/L, Sn 100%, a Sp 87.5%.

Spearmanovim testom utvrđeno je da je korelacija D-dimera i prisustva ikterusa značajna, što se može objasniti činjenicom da jetra predstavlja važan organ sinteze mnogih faktora koagulacije, fibrinolitičkih proteina, kao i inhibitora koagulacije i fibrinolize te da kod pacijenata sa oštećenjem parenhima jetre, gubitak funkcionalnog parenhima rezultuje u smanjenju sinteze kako faktora koagulacije tako i prirodnih antikoagulantnih proteina.

Nivo D-dimera na prijemu je u pozitivnoj korelaciji sa nivoom laktat dehidrogenaze (LDH), sa nivoom protrombinskog vremena (PT), a naročito sa PAPScorom i Revidiranom Atlanta klasifikacijom.

Navedeni podaci mogu biti od kliničkog značaja jer je prediktivna moć nivoa D-dimera za nastanak ova dva fenomena (pseudociste pankreasa i MOF-a) od posebnog značaja, te korišćenje ovog parametra može izdvojiti pacijente kod kojih je potrebna brza i agresivna primena terapije.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Određivanje nivoa D-dimera, koji se od ranije koriste u kliničkoj praksi kao efikasno dijagnostičko sredstvo za dokazivanje dubokih venskih tromboza i plućne embolije, ima značajnu ulogu u predviđanju toka bolesti u ranoj fazi akutnog pankreatitisa. Mehanizam koji dovodi do porasta nivoa D-dimera u plazmi posledica je multiple intravaskularne tromboze (koji se mogu videti na histopatološkom preparatu u tkivu pankreasa) i procesa aktivisane fibrinolize. U skladu sa ranije objavljenim studijama u adultnoj populaciji, ovo je prva studija koja je pokazala da su povišene vrednosti D-dimera udružene sa razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija i u dečijoj populaciji. U ovoj studiji nivo D-dimera je značajno veći kod ispitanika sa komplikacijama AP u odnosu na one bez komplikacija.

Salomone i saradnici (2003.g.) su objavili da se nivo D-dimera u plazmi značajno razlikuje kod pacijenata sa pankreatitisom koji prate komplikacije u odnosu na pacijente bez komplikacija. Radenković i saradnici (2009.g.) u svojoj studiji navode da je određivanje D-dimera precizan metod u identifikaciji pacijenata kod kojih će se razviti multiplo popuštanje organa u daljem toku bolesti, nezavisno od toga da li se D-dimeri određuju odmah po prijemu bolesnika sa pankreatitisom ili 24 časa posle prijema u bolnicu.

Kod akutnog pankreatitisa fulminantnog toka, najvažnije je predvideti nastanak multiplog popuštanja organa i razvoj sekundarne bakterijske infekcije pankreasa. Lu Ke i saradnici (2012.g.) su ispitivali ulogu D-dimera kao indikatora aktivnosti bolesti u fulminantnom AP, mereći nivo D-dimera u plazmi tri uzastopna dana, koristeći maksimalnu i srednju vrednost. U njihovoj studiji povišen nivo D-dimera je udružen sa multiplim popuštanjem organa i predstavlja senzitivniji prediktor sekundarne bakterijske infekcije pankreasa.

Lu Ke (2012.g.), kao i drugi autori, navode da je maksimalna i srednja vrednost D-dimera u korelaciji sa maksimalnom i srednjom vrednošću C-reaktivnog proteina, tačnije da je bolji pokazatelj za predviđanje MOF-a i pankreasne infekcije. Nasuprot njima, rezultati ove studije pokazuju da korelacija D-dimera i CRP nije značajna. Ova činjenica bi se mogla objasniti različitom kliničkom prezentacijom i različitim etiološkim uzrocnim faktorima AP dečijeg uzrasta u odnosu na adultnu populaciju kojom su se gore pomenute studije bavile.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Aleksandra Boskovic, Srdjan Pasic, Ivan Soldatovic, Nikola Milinic, Ivica Stankovic. The role of D-dimer in prediction of the course and outcome in pediatric acute pancreatitis. Pancreatology 2014; (14): 330-334.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Uloga D-dimera u predviđanju toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece“

kandidata Mr.Sci.Med. Dr. Aleksandre Bošković predstavlja originalni naučni doprinos jer dokazuje da su povišene vrednosti D-dimera udružene sa razvojem lokalnih i sistemskih komplikacija akutnog pankreatitisa i u dečijoj populaciji. Rezultati ove studije podržavaju ideju da D-dimer može biti bolji od LDH, CRP, PT -a kao i PAPS skora u predviđanju nastanka MOF-a kao i u predviđanju formiranja pseudociste pankreasa. Iz celokupnog rada na kraju možemo zaključiti da se D-dimer može koristiti kao jedina varijabla za predviđanje toka i ishoda akutnog pankreatitisa u dece.

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 zaključci.

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

U Beogradu, 3.12.2014.

lanovi Komisije:

Prof. dr Nikola Milini

Prof. dr..Dragan Popovi

Prof. dr Dejan Markovi

Mentor:

Prof. dr Sr an Paši
