

**NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakuleta u Beogradu, održanoj dana 14.07.2016.godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završne doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena rane prognoze bolesnika obolelih od metaboli ke encefalopatije“

kandidata dr Ivane Berisavac, zaposlene na Klinici za neurologiju, Klini kog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof.dr Dejana Jovanovi .

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Ljiljana Besla -Bumbaširevi , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Dragoslav Soki , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof.dr Ranko Rai evi , profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Ivane Berisavac napisana je na ukupno 178 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 27 tabela, 30 grafikona i 4 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skra enica koriš enih u tekstu i priloge.

U **uvodu** je definisano šta je to metaboli ka encefalopatija, istorijat bolesti, epidemiologija i klasifikacija bolesti. Detaljno su navedene etiološke karakteristike metaboli ke encefalopatije i etiopatogeneza bolesti.

Na adekvatan na in kandidat je opisala razli ite etiopatogenetske karakteristike metaboli kih encefalopatija: hipoksi ne, ishemijske, sistemske i toksi ne. Kako je ovo prevashodno klini ka tema doktorske disertacije, kandidat je detaljno opisala klini ku sliku bolesti, postojanje razli itih neuroloških simptoma i znakova, kao i postojanje psihi kih izmena ponašanja. U radu je dat detaljan osvrt na savremena saznanja o na inu dijagnostikovanja i le enja bolesnika sa metaboli kom encefalopatijom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvr ivanja letaliteta bolesnika sa metaboli kom encefalopatijom u periodu bolni kog le enja, definisanja klini kih faktora rizika i EEG promena za nastanak smrtnog ishoda bolesti i odre ivanja promena u EEGu koje su bile zastupljene u povoljnom ishodu bolesti. Budu i da su bolesnici pra eni tokom bolni kog le enja i tri meseca nakon postavljanja dijagnoze metaboli ke encefalopatije, kao cilj je postavljena procena stepena funkcionalne onesposobljenosti na otpustu iz bolnice i na kontroli, kao i mentalnog statusa bolesnika na otpustu iz bolnice i nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze metaboli ke encefalopatije tj. na kontroli.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o prospektivnoj, kohortnoj i opservacionoj studiji koja je sprovedena u Urgentom Centru, Klini kog Centra Srbije u Beogradu na neurološkom i internisti kim odeljenjima u Jedinicima intenzivne nege (JIN). Kandidat je detaljno navela kriterijume za uklju ivanje i isklju ivanje bolesnika iz studije. U ovom doktoratu, kandidat je specijalno dizajnirala upitnik, koji je popunjavao tokom bolni kog le enja i kasnije na kontroli. Uputnik je detaljno objasnio pra ena obeležja posmatanja tokom hospitalizacije i laboratorijske i dijagnosti ke procedure ra ene tokom istaživanja. Pored ovog, koriš eni su i drugi uputnici i skale koji su detaljno opisani u tekstu, pojašnjen je na in njihovog skorovanja i rezultati dobijeni skorom. U ovom poglavlju je dat opis na ina uzorkovanja i ispitivanja bioloških materijala koja su sprovedena u radu. Jedan od glavnih dijagnosti kih parametara tokom ove studije bio je elektroencefalografija (EEG) koja je uradjena kako na po etku hospitalizacije, tako i svaki put sa promenom stanja svesti i na kraju hospitalizacije. Pored toga, preživelim bolesnicima je ura en kontrolni EEG nakon 3 meseca. EEG i klini ke karakteristike su procenjivale težinu klini ke slike.

Ova studija sprovedena je u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

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

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz i poredjenje sopstvenih rezultata sa rezultatima drugih istraživanja.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Opsežno je korišćena **literatura** koja sadrži spisak od 310 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Rezultati su pokazali da je bolnički mortalitet od metaboličke encefalopatije iznosio 25,6%, a da je tromesečni mortalitet uvećan za 12,4% i iznosio je 38%. Rezultati su pokazali signifikantne glavne faktore rizika za nastanak ove bolesti. To su bili: populacija starijih žena, prisustvo komorbiditeta i prisustvo hronične terapije. Faktori koji su tokom bolničkog lečenja uticali na loš ishod bolesti bili su: GCS na prijemu u bolnicu, RAS skor, APACHE II skor, potreba za intubacijom prvog dana hospitalizacije i u pogoršanju stanja, potreba za mehaničkom ventilacijom, dužina trajanja mehaničke ventilacije, prisustvo bronhopneumonije, pojava i dužina trajanja delirijuma.

Pojava epileptičkih napada nije signifikantno uticala na preživljavanje, ali broj napada jeste. Bolesnici koji su imali deset i više napada imali su veću smrtnost, kao i bolesnici sa serijom napada. Nekonvulzivni epileptički status bio je zabeležen u svega 3,9% bolesnika, od koji je 80% imalo smrtni ishod. EEG na prijemu u bolnicu je pokazao da su bolesnici u grupi preživelih imali najzastupljeniju delta (42,5%) i teta (33,8%) aktivnost, dok su kod bolesnika u grupi umrlih dominirali TW (40,8%) i delta (34,7%) talasi, što je bilo statistički značajno. U promeni stanja svesti EEG je kod grupe preživelih opisivao najviše teta aktivnost (50%) i uredan nalaz (23,8%), dok su kod bolesnika u grupi umrlih dominirali TW (38,8%) i predominantna delta (28,6%) aktivnost uz povećanje supresije osnovne aktivnosti (16,3%), gde je ustanovljena statistička značajnost. Na kraju hospitalizacije bolesnici grupe preživelih imali su u 58,8% uredan EEG nalaz, dok je 27,5% njih imalo teta aktivnost, a bolesnici u grupi umrlih su imali 38,8% TW i u 16,3% je zabeležena supresija, gde je ustanovljena statistička značajnost. Nakon tri meseca od postavljanja dijagnoze bolesti 70,8% bolesnika imalo je uredan EEG dok je 29,2% i dalje imalo encefalopatiju. Od svih vrsta metaboličke

encefalopatije, septi na encefalopatija je bila povezana sa signifikantnom većom smrtnošću, kao i bolesnici koji su imali kombinovane forme encefalopatije (dve ili više združene) sa smrtnošću od 41%. MRS na otpustu i nakon tri meseca je pokazao statistički značajnu razliku, a poređenje MMSE je pokazalo visoku statistički značajnu razliku. Koristi se i Coxov proporcionalni hazard model pokazano je da su najznačajniji nezavisni faktori rizika bili za smrtni ishod kod obolelih od metaboličke encefalopatije bili starost, prisustvo bronhopneumonije, potreba za intubacijom i pojava delirijuma.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Ovo je prva studija koja je kao predmet istraživanja imala problem metaboličke encefalopatije. Ovaj kompleksan sindrom nema u potpunosti rasvetljene mehanizme nastanka, a prognoza je neizvesna, što je pokazano u većem broju radova i potvrđeno u ovoj studiji. Naime, letalitet u ovoj studiji je bio 25,6 % tokom hospitalizacije, a dodatnih 12,4% bolesnika je umrlo nakon otpusta iz bolnice tokom prvih 90 dana od momenta postavljanja dijagnoze metaboličke encefalopatije. Ovi rezultati su u novina u odnosu na ranije publikovane jer je proučen ceo spektar stanja koja su uzrokovala metaboličke encefalopatije, za razliku od ranijih studija koje su pratile izolovane pojedinačne forme bolesti (Sprung CL et al, 1990. Brouns R and De Yn, 2004). Sledeća prednost ove studije je proučenje ishoda u periodu od 90 dana od momenta postavljanja dijagnoze, odnosno precizno definisanje rane prognoze metaboličke encefalopatije, kao i faktora koji utiču na nju. U poredjenju sa ranijim studijama period posmatranja je kraći (Andrade CA et al, 2010) odnosno duži (Garcia – Martinez R et al, 2011), ali je u do sada dostupnoj literaturi, kao proučenje kumulativne smrtnosti, jedini za različite forme metaboličke encefalopatije. Studija je pokazala da su GCS, RAS skor i APACHE II skor značajno uticali na ishod, kao i u studijama koje su do sada publikovane (Eidelman LA et al, 1996. Jaber S et al. 2005), kao i prisustvo bronhopneumonije, potrebe za intubacijom i mehaničkom ventilacijom (Jaber S et al, 2006), delirijuma i trajanja delirijuma (Kavallazi R et al, 2012. Inouye SH et al, 2014). Kao i u prethodnim studijama (Ziai WC and Kaplan PW, 2008), broj ustalih epileptičkih napada i nekonvulzivni status su pokazali značajan uticaj na smrtni ishod. EEG karakteristike u metaboličkoj encefalopatiji koje su opisane u ovoj studiji do sada nisu prikazane u našoj sredini. Obrazac njihove pojave je bio u skladu sa ranije opisanim u svetskoj literaturi (Sutter E et al, 2013). Kao najznačajniji nezavisni faktori za smrtni ishod prema rezultatima dobijenim Cox proporcionalnim hazard modelom kod obolelih od metaboličke encefalopatije bili su starost, prisustvo

bronhopneumonije, potreba za intubacijom i pojava delirijuma. Ovi rezultati su u skladu sa publikovanim u nekim od studija koje su se bavile sličnim problemima (Eli EW et al, 2004. Marrie TT and Ishaiart Zadeh MR, 2007).

Na osnovu navedenog jasno je da je studija obradila važan klinički sindrom na egzaktno i precizno način u saglasnosti sa standardima postavljenim u savremenoj svetskoj literaturi.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Ivana I. Berisavac, Višnja V. Padjen, Marko D. Ercegovac, Ljiljana G. Besla - Bumbaširević, Predrag Dj. Stanarević, Maja S. Budimkić-Stefanović, Milan M. Radović, Dejana R. Jovanović. **Focal epileptic seizures, electroencephalography and outcome of sepsis associated encephalopathy- a pilot study**. Clin Neurol Neurosurg. 2016 Jun 25; 148:60-66. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.06.013. [Epub ahead of print] PMID: 27398623

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “ Procena rane prognoze bolesnika obolelih od metaboličke encefalopatije” dr Ivane Berisavac, kao prvi ovakav rad na našim prostorima, predstavlja originalan naučni doprinos u otkrivanju i razumevanju kompleksne kliničke slike bolesnika obolelih od metaboličke encefalopatije, kao i potrebu za njenim brzim i adekvatnim lečenjem. Rad ima veliki doprinos jer je ustanovio prediktivnu vrednost određenih kliničkih manifestacija (starost, prisustvo bronhopneumonije, potreba za intubacijom i delirijum) u kratkoročnoj prognozi (tri meseca) metaboličke encefalopatije.

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 veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Ivane Berisavac i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 22.07.2016.god

lanovi komisije:

Mentor:

Prof.dr Ljiljana Besla -Bumbaširevi

Prof. dr Dejana Jovanovi

Prof.dr. Dragoslav Soki

Prof.dr Ranko Rai evi
