

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.03.2017. godine, broj 5940/09, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Prediktori razvoja neurogenog edema plu a kod bolesnika sa aneurizmatiskim subarahnoidalnim krvarenjem”**

kandidata dr Tijane Nastasovi , mr sci, zaposlene u Centru za anesteziologiju i reanimatologiju Klini kog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof.dr Danica Gruji i , a komentor Prof. dr Branko Milakovi .

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. Dr Nevena Kalezi , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
2. Prof. Dr Miloš Jokovi , vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu,
3. Prof. Dr Bosiljka Vujisi Teši , profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu 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 Tijane Nastasovi napisana je na ukupno 107 strana i podeljena je na slede a poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura. U disertaciji se nalaze ukupno 32 tabele i 9 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skra enica koriš enih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to aneurizmatiska subarahnoidalna hemorgija (SAH), kakva je epidemiologija SAH, klini ka slika, dijagnostika i le enje. Navedene su komplikacije SAH sa naglaskom na sistemske komplikacije me u kojima je najozbiljnija neurogeni edem plu a (NEP). Na adekvatan na in je opisana patogeneza, anatomsko poreklo, aktuelne hipoteze o patofiziologiji NEP-a, kao i stanja kod kojih se može javiti. Opisana je i klini ka slika, diferencijalna dijagnoza i terapija NEP-a.

Tako e je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za nastanak NEP-a i poznate faktore rizika.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja klini kog i radiološkog gradusa SAH, lokalizacije aneurizme, na ina le enja, faktora rizika za koronarnu bolest srca, neurohirurških karakteristika kao i elektrokardiografskih (EKG) promena i vrednosti kardiospecifi nih enzima i biomarkera inflamacije kod pacijenata sa aneurizmatском SAH koji su razvili NEP i koji nisu. Tako e, me u ovim karakteristikama ispitivano je koja od njih može predvideti nastanak NEP-a.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena na Klinici za neurohirurgiju Klini kog centra Srbije u Beogradu, od avgusta 2009.g. do januara 2014.g, primljenih unutar 96 sati od nastanka SAH. Detaljno je opisan na in sakupljanja podataka, kao i kriterijumi za uklju enje u studiju, odn. kriterijumi za isklju enje iz studije. Pacijenti su pregledani na dan hospitalizacije, a onda i svakodnevno kako bi se otkrili simptomi i znaci NEP-a. Na prijemu i 2 dana posle prijema ura en je EKG kao i analize kardiospecifi nih enzima i biomarkera inflamacije. Vrednosti kardiospecifi nih enzima i biomarkera inflamacije su ispitivane kao numeri ke varijable, ali su i dihotomizovane u odnosu na refrentne vrednosti te su ispitivane i kao kategorijalne varijable (povišene i u granicama referentnih vrednosti). Detaljno su navedene i adekvatno obrazložene statisti ke metode koje su koriš ene u dobijanju rezultata. Ovom poglavlju pripadaju i dve tabele. Studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Eti kog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Pre uklju enja u studiju dobijen je pristanak od pacijenata ili srodnika.

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.

**Zaklju ci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Koriš ena **literatura** sadrži spisak od 309 referenci.

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

Ispitivanjem je utvr eno da je u estalost pacijenata sa NEP-om bila 7.25%. Kod pacijenata koji su razvili NEP postoji zna ajno više pacijenata ženskog pola (84.2 vs.60.1%,  $p=0.037$ ) i više pacijenata sa anamnezom hipertenzije (63.2 vs.36.2%,  $p=0.020$ ). Pacijenti sa

NEP-om su imali težu kliničku sliku (Hant i Hesov gradus 3, 94.7 vs.63%,  $p=0.005$ ) i veći letalitet (36.8 vs. 13.6%,  $p=0.007$ ). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti svih ST-T promena (47.4 vs.22.6%,  $p=0.016$ ) i pojedinačnih: ST depresije (26.3 vs.9.9%,  $p=0.028$ ), negativnih T talasa (36.8 vs.7.0,  $p=0.001$ ) i produženog QTc intervala (36.8 vs.14.0,  $p=0.008$ ) kod pacijenata sa NEP-om u odnosu na one bez. Postoji statistički značajna razlika u biokemijskim karakteristikama (kao numeričke varijable) kod pacijenata sa NEP-om i bez (cTnI,  $p=0.000$ ; mioglobin,  $p=0.000$ ; CPK  $p=0.000$ ; CK-MB  $p=0.000$ ; CPK-MB mass  $p=0.000$  i leukocita  $p=0.000$ ), pri čemu je cTnI značajno niži kod pacijenata sa NEP-om, dok su vrednosti ostalih navedenih biomarkera značajno više. Postoji statistički značajna razlika u pojavi povišenih vrednosti biokemijskih karakteristika (svih kardiospecifičnih enzima i leukocita) ( $p=0.000-0.021$ ) kod pacijenata sa NEP-om i bez.

Univarijantnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da su faktori rizika za nastanak NEP-a kod pacijenata sa SAH-om ženski pol, Hant i Hesov gradus 3, anamneza HTA, ST-T promene, produžen QTc interval, povišeni cTnI, mioglobin, CPK, CPK-MB, CPK-MB mass, leukociti, kao i više vrednosti mioglobina, CPK, CPK-MB, CPK-MB mass, leukocita i CRP-a. Između svih potencijalnih prediktora ispitivanih u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, ispitali smo Pearsonovu (Pearson) korelaciju i dobili da postoji statistički značajna korelacija između kardiospecifičnih enzima (cTnI, mioglobina, CPK, CK-MB i CPK-MB mass) i njihovih kategorijalnih ekvivalenata ( $r$  od 0.158 do 0.836,  $p$  od 0.000 do 0.010), između broja leukocita, broja pacijenata sa povišenim leukocitima i CRP-a ( $r$  od 0.316 do 0.816,  $p=0.000$ ) i između ST-T promena i produženog QTc intervala ( $r=0.611$ ,  $p=0.000$ ). Kako bismo izbegli multikolinearnost, uzeli smo po jednu varijablu iz svake grupe (povišen cTnI, povišene leukocite i ST-T promene) i uvrstili ih u multivarijantni model zajedno sa godinama života, ženskim polom i varijablama koje su univarijantnom modelu imale  $p<0.100$  (Hant i Hesov gradus 3, anamneza HTA i hidrocefalus) i dobili da su povišeni cTnI (OR 4.86, 95% CI 1.26- 18.74,  $p=0.022$ ), povišen broj leukocita (OR 21.86, 95% CI 4.02- 118.75,  $p=0.000$ ), ženski pol (OR 5.25, 95% CI 1.14- 24.16,  $p=0.033$ ), Hant i Hesov gradus 3 (OR 12.59, 95% CI 1.27- 124.79,  $p=0.030$ ) i postojanje HTA (OR 3.92, 95% CI 1.07- 14.39,  $p=0.039$ ) nezavisni prediktori nastanka NEP-a.

Kako bismo utvrdili prediktore nastanka NEP-a nezavisno od uticaja terapije SAH, izdvojili smo pacijente primljene unutar 24 h od nastanka SAH. Univarijantnom logističkom regresionom analizom je utvrđeno da su faktori rizika nastanka NEP-a hidrocefalus (OR 4.80, 95% CI 1.43- 16.07,  $p=0.011$ ) i povišeni cTnI, CPK, CPK-MB i više vrednosti CPK, CPK-MB,

CPK-MB mass, leukocita i CRP-a. Ponovo smo uradili Pirsonovu korelaciju između u svih ispitanih potencijalnih prediktora. Dobili smo da postoji korelacija između u srčanih biomarkera i njihovih kategorijalnih ekvivalenata (povišenih vrednosti)  $r$  od 0.242 do 0.832,  $p=0.000-0.006$ . Takođe smo dobili statistički značajnu korelaciju između u broja leukocita i CRP-a ( $r=0.372$ ,  $p=0.000$ ), kao i ST-T promena i produženog QTc ( $r=0.301$ ,  $p=0.001$ ). Kako i u ovom slučaju postoji multikolinearnost, uzeli smo po jednu varijablu iz svake grupe (povišen cTnI, broj leukocita i ST-T promene) i uvrstili ih u multivarijantni model zajedno sa godinama života, ženskim polom, Hant i Hesovim gradusom 3 i hidrocefalusom ( $p<0.100$ ). Multivarijantna logistička regresiona analiza je pokazala da nezavisni prediktori NEP-a kod pacijenata kod kojih nije započeta terapija SAH (47.7%) nisu ženski pol, Hant i Hesov gradus 3 i anamneza HTA, ali jesu pojava hidrocefalusa (OR 8.07, 95% CI 1.55-42.06,  $p=0.013$ ), povišen cTnI (OR 16.18, 95% CI 2.46- 106.21,  $p=0.004$ ) i veličina broja leukocita (OR 1.41, 95% CI 1.12- 1.79,  $p=0.004$ ).

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

Do danas, nijedna studija u našoj zemlji nije ispitivala nastanak NEP-a kod pacijenata sa aneurizmatikom SAH. Kod pacijenata sa aneurizmatikom SAH pokazali smo da je značajno više žena, što je u skladu sa mnogim drugim studijama (Hamdan i sar., 2014, Gaist i sar., 2004, Longstreth i sar., 1994). Veća zastupljenost ženskog pola, posebno u menopauzi, objašnjava se uticajem pada nivoa estrogena (Juvela i sar. 2001, Mhurchu i sar., 2001, Harrod i sar., 2006). Takođe se veća učestalost ženskog pola objašnjava i drugom vrstom vaskularnom geometrijom i silom trenja krvi o zid krvnog suda (Alnaes i sar., 2007, Lindekleiv i sar., 2010, Rechman i sar., 2010). Kod pacijenata sa SAH nalazimo u ostaloj EKG promene (Zaroff i sar., 1999, Brouwers i sar., 1989, Sommargren i sar., 2002) povišene vrednosti kardiospecifičnih enzima (Parekh i sar., 2000, Tung i sar., 2004, Naidech i sar., 2005), što se objašnjava ekscitativnim oslobađanjem kateholamina kod insulturnog centralnog nervnog sistema usled povećanja intrakranijalnog pritiska i stimulacijom hipotalamusa i produžene moždine (Ochiai i sar., 2001).

Učestalost nastanka NEP-a kod naših pacijenata iznosi 7.25% što je u skladu sa radovima drugih autora (Inamasu i sar., 2012, Muroi i sar., 2008, Solenski i sar., 1995, Friedman i sar., 2003). NEP je značajno češći i kod žena (Inamasu i sar., 2012, Muroi i sar., 2008). Studija Sugimoto i sar. iz 2012.g. se bavila ispitivanjem nivoa estradiola kod pacijentkinja sa NEP-om i bez, i pokazala da je nivo značajno niži kod onih koje su razvile

NEP. U studiji Friedmana i sar., 2003, NEP je značajno češće i kod Uestalost NEP-a je veća kod pacijenata sa težom kliničkom slikom prema Hantu i Hesu (Solenski i sar., 1995, Muroi i sar., 2008). Kao i u studiji Solenskog i sar. iz 1995.g. i Friedmana iz 2003.g. pokazali smo da je NEP značajno češće i kod klinički, dok ta razlika nije dostigla značajnost kada smo određivali težinu prema Fišerovoj skali. U studiji Inamasu i sar. iz 2012.g. pacijenti sa NEP-om imaju edem na prijemu. U našoj studiji nijedan pacijent nema NEP na prijemu što objašnjavamo mogućnošću da su pacijenti sa edemom inicijalno neprepoznati kao SAH i primljeni na druga odeljenja (koronarna jedinica). Svi pacijenti su imali kasni oblik NEP-a.

Što se tiče faktora rizika i prediktora nastanka NEP-a, univarijantnom logističkom regresionom analizom smo pokazali da su faktori rizika za razvoj NEP-a ženski pol, što je i otkriveno s obzirom na podatke iz literature (Inamasu i sar., 2012, Sugimoto i sar., 2012, Muroi i sar., 2008). Tako je i Hant i Hesov gradus 3 na prijemu je faktor rizika za NEP (Solenski i sar., 1995), kao i anamneza hipertenzije. ST-T promene na EKG-u i produžen QTc interval su takođe faktori rizika (Muroi i sar., 2008, Crago i sar., 2014), kao i povišene vrednosti kardiospecifičnih enzima (Inamasu i sar., 2012, Naidech i sar., 2005, Tanabe i sar., 2008, Schuilin i sar., 2005) i biomarkera inflamacije (Chen i sar., 2014, Chen i sar., 2015, Fujii i sar., 2016) i više vrednosti ovih enzima i biomarkera (izuzev cTnI). Prediktori nastanka NEP-a su: ženski pol, Hant i Hesov gradus 3 i anamneza HTA, kao i povišene vrednosti cTnI i leukocita. Za pacijente primljena na dan nastanka SAH, prema multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, prediktori nastanka NEP-a su hidrocefalus, povišen cTnI i veći broj leukocita.

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

*Tijana Nastasovic, Branko Milakovic, Jelena Eric Marinkovic, Danica Grujicic, Mila Stosic.*  
**Could cardiac biomarkers predict neurogenic pulmonary edema in aneurysmal subarachnoid hemorrhage.** *Acta Neurochirurgica (Wien) 2017;159(4):705-712.*

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

Doktorska disertacija „Prediktori razvoja neurogenog edema pluća kod bolesnika sa aneurizmatiskim subarahnoidalnim krvarenjem“ dr Tijane Nastasovič, je pionirski rad sa ovom tematikom, pa kao takav predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju nastanka neurogenog edema pluća kod bolesnika sa aneurizmatiskim subarahnoidalnim krvarenjem i mogućnosti određivanja pacijenata koji su pod rizikom za njegov nastanak. Posebnu vrednost

rada ini naglašavanje činjenice da su kardiospecifični enzimi i biomarkeri inflamacije osnovni faktori predviđanja pojave NEP-a, i kao takvi se mogu koristiti za praćenje toka bolesti. Pokazano je da su pacijenti sa teškom kliničkom slikom na prijemu pod većim rizikom od nastanka neurogenog edema pluća, kao i oni ženskog pola i sa anamnezom hipertenzije. Pacijenti sa NEP-om imaju i veću letalitet. Ovo pokazuje da pacijenti sa aneurizmatičkom SAH zahtevaju svakodnevno kliničko praćenje i određivanje kardiospecifičnih enzima u serumu kako bi se na vreme otkrio nastanak NEP-a i započelo pravovremeno lečenje.

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.

Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom veće u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati Izveštaj, predložen na osnovu izvršene analize, da usvoji pozitivnu ocenu i da odobri javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom „Prediktori razvoja neurogenog edema pluća kod bolesnika sa aneurizmatičkim subarahnoidalnim krvarenjem” kandidata mr sci. dr Tijane Nastasović .

U Beogradu, 30.03.2017.

Članovi Komisije:

Prof. dr Nevena Kalezić

---

Prof. dr Miloš Joković

---

Prof. dr Bosiljka Vujisić Tešić

---

Mentor:

Prof. dr Danica Grujić

---

Komentor:

Prof. dr Branko Milaković

---