

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta 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 metaboličke encefalopatije“

kandidata dr Ivane Berisavac, zaposlene na Klinici za neurologiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof.dr Dejana Jovanović.

Komisija za ocenu završne doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof.dr Ljiljana Beslać-Bumbaširević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof.dr Dragoslav Sokić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof.dr Ranko Raičević, profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije u Beogradu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Ivane Berisavac napisana je na ukupno 178 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci 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 skraćenica korišćenih u tekstu i priloge.

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

Na adekvatan način kandidat je opisala različite etiopatogenetske karakteristike metaboličkih encefalopatija: hipoksične, ishemijske, sistemske i toksične. Kako je ovo prevashodno klinička tema doktorske disertacije, kandidat je detaljno opisala kliničku sliku bolesti, postojanje različitih neuroloških simptoma i znakova, kao i postojanje psihičkih izmena ponašanja. U radu je dat detaljan osvrt na savremena saznanja o načinu dijagnostikovanja i lečenja bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od utvrđivanja letaliteta bolesnika sa metaboličkom encefalopatijom u periodu bolničkog lečenja, definisanja kliničkih faktora rizika i EEG promena za nastanak smrtnog ishoda bolesti i određivanja promena u EEGu koje su bile zastupljene u povoljnom ishodu bolesti. Budući da su bolesnici praćeni tokom bolničkog lečenja i tri meseca nakon postavljanja dijagnoze metaboličke 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 metaboličke 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, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu na neurološkom i internističkim odeljenjima u Jedinicima intenzivne nege (JIN). Kandidat je detaljno navela kriterijume za uključivanje i isključivanje bolesnika iz studije. U ovom doktoratu, kandidat je specijalno dizajnirala upitnik, koji je popunjavao tokom bolničkog lečenja i kasnije na kontroli. Uputnik je detaljno objasnio praćena obeležja posmatanja tokom hospitalizacije i laboratorijske i dijagnostičke procedure rađene tokom istaživanja. Pored ovog, korišćeni su i drugi uputnici i skale koji su detaljno opisani u tekstu, pojašnjen je način njihovog skorovanja i rezultati dobijeni skorom. U ovom poglavlju je dat opis načina uzorkovanja i ispitivanja bioloških materijala koja su sprovedena u radu. Jedan od glavnih dijagnostičkih parametara tokom ove studije bio je elektroencefalografija (EEG) koja je urađena kako na početku hospitalizacije, tako i svaki put sa promenom stanja svesti i na kraju hospitalizacije. Pored toga, preživelim bolesnicima je urađen kontrolni EEG nakon 3 meseca. EEG i kliničke karakteristike su procenjivale težinu kliničke slike.

Ova studija sprovedena je u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog 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 moratalitet 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, septična encefalopatija je bila povezana sa signifikantnom većom smrtnošću, kao i bolesnici koji su imali kombinovane forme encefalopatije (dve li više združene) sa smrtnošću od 41%. MRS na otpustu i nakon tri meseca je pokazao statistički značajnu razliku, a poređenje MMSE je pokazalo visoko statistički značajnu razliku. Koristeći 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 istaživanja 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 praćen 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 praćenje 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 praćenje 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 učestalih 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 egzaktn i precizan 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. Beslać-Bumbaširević, Predrag Dj. Stanarčević, 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 odredjenih 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, i 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

Članovi komisije:

Mentor:

Prof.dr Ljiljana Beslać-Bumbaširević

Prof. dr Dejana Jovanović

Prof.dr. Dragoslav Sokić

Prof.dr Ranko Raičević
