

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.04. 2016. godine, broj 4940/4 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„ULOGA KOPEPTINA KAO DIJAGNOSTIČKOG I PROGNOСТИČKOG BIOMARKERA U KAROTIDNOJ HIRURGIJI”

kandidata mr dr Dragane R. Unić-Stojanović, zaposlene u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje u Beogradu, kao lekar specijalista anesteziologije sa reanimatologijom. Mentor Prof. dr Miomir Jović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Akademik prof. dr Đorđe Radak, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Predrag Milojević, Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Vojislava Nešković, Medicinski Fakultet Vojnomedicinske akademije Univeziteta odbrane u Beogradu

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija mr sci Dragane R. Unić-Stojanović napisana je na 136 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 13 grafikona, 64 tabela i 3 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, sadržaj, podatke o komisiji, prilog, spisak skraćenica korišćenih u tekstu i biografiju kandidata.

U **uvodu** je definisan značaj karotidne endarterektomije, kao najčešći operativni zahvat u vaskularnoj hirurgiji i jedna od najčešćih operacija uopšte. Prikazana su aktuelna saznanja o etiopatogenzi, faktorima rizika i terapijskom pristupu u karotidnoj arterijskoj bolesti, i hirurškom i anesteziološkom pristupu. Opisani su značaj i pretpostavljeni mehanizmi nastanka perioperativnih komplikacija u karotidnoj hirurgiji, uključujući perioperativnu ishemiju mozga i moždani udar, nastanak postoperativnih kognitivnih disfunkcija i drugih lokalnih i sistemskih komplikacija. Istaknuto je da je korist karotidne hirurgije pod direktnim uticajam rizika nastanka perioperativnih neželjenih događaja.

Detaljno je prikazana široka primena kopeptina kao dijagnostičkog i prognostičkog markera u savremenoj medicini. Opisani su mehanizmi oslobađanja arginin vazopresina i njegova uloga u regulaciji osmotske i kardiovaskularne homeostaze. Istaknuti su nedostaci određivanja koncentracije arginin vazopresina i prednosti određivanja kopeptina, uključujući: kratko vreme inkubacije kopeptina koje dozvoljava da rezultati budu brzo dostupni, odsustvo potrebe za preanalitičkom obradom, određivanje koncentracije kopeptina iz uzorka male količine seruma ili plazme i visoku senzitivnost testa. Opisane su prednosti određivanja kopeptina u poređenju sa kortizolom. Kopeptin se u ekvimolarnoj količini oslobađa u različitim stanjima, kao odgovor na nekoliko stresnih stimulusa, kao što su trauma, sepsa, infekcija donjih delova respiratornog trakta, hemoragični i septični šok. Istaknuto je da je koncentracija kopeptina povišena u kardiovaskularnim bolestima (kao što su ishemijski moždani udar, akutni infarkt miokarda, srčana insuficijencija i intracerebralna hemoragija) i traumatskoj povredi mozga. Opisana je uloga kopeptina u ishemijskom moždanom udaru u predikciji funkcionalnog ishoda i mortaliteta. Istaknuta je pozitivna povezanost kopeptina sa težinom i ishodom bolesti,

zbog čega je kopeptin predložen i koristi se kao prognostički parametar u akutnim bolestima. Opisani su mogući mehanizmi osobađanja kopeptina u kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim bolestima.

Cilj istraživanja je precizno definisan. Sastoje se ispitivanju povezanosti perioperativne koncentracije kopeptina i nastanka neurološkog deficita i kognitivnih poremećaja neposredno postoperativno kao i ishoda hirurškog lečenja bolesnika godinu dana posle operacije.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje sprovedeno kao kohortna studija u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje. Istraživanje je bilo odobreno od strane Etičkog komiteta Instituta i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Istraživanjem su bili obuhvaćeni bolesnici podvrgnuti elektivnoj endarterektomiji unutrašnje karotidne arterije. Opisani su jasno korišćeni anesteziološki i hirurški postupci. Jasno su definisani intraoperativna i postoperativna hipotenzija i hipertenzija, precizno su navedeni postoperativni postupci i praćeni perioerativni parametri. Uzorci krvi za određivanje koncentracije kopeptina su dobijeni 12 - 18 h pre planirane operacije (uzorak I, T1 vremenski momenat), intraoperativno u momentu intravenske primene heparina pre klemovanja unutrašnje karotidne arterije (uzorak II, T2 vremenski momenat) i 3 h kasnije, posle operacije (uzorak III, T3 vremenski momenat). Navedeno je da je koncentracija kopeptina u serumu, određivana upotrebom komercijalno dostupnog *krypton-emission time resolving testa* (BRAHMS, Berlin/Henningsdorf, Germany). Neurokognitivne funkcije su evaluirane dan pre operacije, prvog postoperativnog dana i 6 meseci posle operacije primenom baterije neuropsihometrijskih testova, koji su jasno opisani.

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 152 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je pokazalo da koncentracija kopeptina u serumu značajno raste od preoperativnog do postoperativnog momenta merenja kod bolesnika podvrgnutih karotidnoj

endarterektomiji. Pokazano je da nema značajne korelacije između dužine trajanja klemovanja karotidne arterije i postoperativne koncentracije kopeptina, kao i da je koncentracija kopeptina bila slična među bolesnicima podeljenim u dve grupe prema medijani trajanja klemovanja unutrašnje karotidne arterije.

Utvrđeno je postojanje značajne povezanosti vrednosti preoperativne koncentracije kopeptina sa starošću bolesnika, sa vrednošću intraoperativnog kopeptina i sa brojem doza intraoperativno primenjenog fenilefrina i urapidila.

Intraoperativna koncentracija kopeptina, je značajno povezana sa preoperativnom i postoperativnom koncentracijom kopeptina, i sa postoperativnim kognitivnim disfunkcijama (ranim i posle perioda praćenja). Utvrđeno je postojanje statistički značajne nezavisne povezanosti intraoperativne koncentracije kopeptina sa postoperativnim neurološkim komplikacijama i dužinom hospitalizacije.

Postoperativna koncentracija kopeptina je značajno viša kod bolesnika koji su imali operaciju kontralateralne unutrašnje karotidne arterije do 3 meseca pre operacije od interesa, kod bolesnika koji su imali bar jednu epizodu hipotenzije, kod bolesnika koji su intraoperativno dobili bar jednu dozu fenilefrina i urapidila i ukoliko su ekstubirani u jedinici intenzivnog lečenja. Takođe, bolesnici sa postoperativnim ranim neurološkim komplikacijama, bilo kojim intrahospitalnim komplikacijama, ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama i sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci su imali značajno više vrednosti postoperativne koncentracije kopeptina. Univarijantnom regresionom analizom je pokazano da su postoperativne vrednosti kopeptina statistički značajno povezane sa sledećim faktorima: operacija kontralateralne karotidne arterije koja je prethodila operaciji od interesa do mesec dana, intraoperativna hipotenzija i hipertenzija i intraoperativna primena fenilefrina i urapidila, ekstubacija u jedinici intenzivnog lečenja, sa postoperativnim ranim neurološkim komplikacijama, ukupnim intrahospitalnim komplikacijama, ranim postoperativnim kognitivnim disfunkcijama i sa kognitivnim disfunkcijama posle 6 meseci. Pojava intrahospitalnih bilo kojih komplikacija i poremećaji kognitivnih funkcija posle perioda praćenja izdvojili su se kao nezavisno povezani sa vrednostima postoperativne koncentracije kopeptina. Analizom ROC krive pokazalo se da koncentracija kopeptina u serumu 3 h posle

operacije viša od 124,6 pmol/L predviđa neurološki deficit posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 100,0% i specifičnošću 73,4% i da je diskriminativna sposobnost postoperativne koncentracije kopeptina da prepozna pripadnost grupi bolesnika sa perioperativnim neurološkim događajem visoka i veća - AUC 0,912, u poređenju sa drugim ispitivanim biohemijskim parametrima (AUC postoperativne koncentracije kortizola 0,700; AUC intraoperativne glukoze u krvi 0,709; AUC postoperativne glukoze u krvi 0,600). Pokazano je da je diskriminativna sposobnost postoperativne koncentracije kopeptina u predikciji nastanka ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija je bolja u poređenju sa drugim ispitivanim biohemijskim parametrima, na osnovu analize ROC krive da je AUC postoperativnog kopeptina (AUC 0,846) viša u poređenju sa intraoperativnim kopeptinom (AUC 0,572) i postoperativnim kortizolom (AUC 0,774). Postoperativna koncentracija kopeptina u serumu viša od 103,1 pmol/L predviđa kognitivne disfunkcije 6 meseci posle karotidne endarterektomije sa senzitivnošću 85,7% i specifičnošću 64,2%.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da bolesnici sa višim vrednostima preoperativnog kopeptina su intraoperativno dobili veći broj doza fenilefrina, ukazujući na to da su bili intraoperativno hipotenzivni ili je krvni pritisak tokom klemovanja karotidne arterije održavan u opsegu željenih vrednosti primenom fenilefrina. U saglasju sa navednim rezultatima su i rezultati studije Colsona i saradnika [127], koji su publikovali da su bolesnici, kod kojih je bila prisutna hipotenzija posle elektivne kardiohirurške procedure i bila neophodna primena noradrenalina kako bi se održao srednji arterijski pritisak viši od 60 mmHg, imali značajno višu koncentraciju kopeptina pre započinjanja vantelesnog krvotoka i nižu koncentraciju vazopresina 8h posle završetka vantelesnog krvotoka.

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati ukazuju da je preoperativna koncentracija kopeptina ujednačena među bolesnicima sa postoperativnim neurološkim i kognitivnim komplikacijama i bez tih komplikacija, kako tokom hospitalizacije tako i tokom perioda praćenja. Nasuprot navedenim rezultatima, Schrimpf i saradnici [119] su pokazali da preoperativna, ali ne i postoperativna koncentracija kopeptina nezavisno predviđa postoperativne velike kardiološke događaje (infarkt miokarda, kardiovaskularni smrtni ishod,

akutni koronarni sindrom) kod svih vaskularnih hirurških bolesnika osim bolesnika sa preoperativnom dijagnozom bubrežne disfunkcije, kod kojih je prediktivni značaj kopeptina značajno umanjen. Jarai i saradnici [71] su takođe pokazali prediktivni značaj preoperativnog kopeptina na nastanak postoperativnih kardioloških komplikacija. Navodi se nekoliko razlika u metodologiji između navedenih studija i ove doktorske disertacije kao objašnjenje.

Ovo istraživanje registrovalo je da postoperativna koncentracija kopeptina značajno viša u grupi bolesnika sa postoperativnim neurološkim komplikacijama (uključujući moždani udar i tranzitorni ishemijski atak) i u grupi bolesnika sa ukupnim (neurološkim i neneurološkim) komplikacijama posle operacije u poređenju sa bolesnicima koji nisu imali te komplikacije, odnosno postoperativna koncentracija kopeptina se povećava sa težinom komplikacije nastale neposredno posle karotidne endarterektomije. Navedeni rezultati koreliraju sa istraživanjem Morgenthalera i saradnika [82] da se koncentracija kopeptina, kod kritično obolelih, povećava sa težinom bolesti, tako da je najniža koncentracija kopeptina registrovana kod bolesnika sa sistemskim inflamatornim odgovorom, viša koncentracija kod bolesnika sa sepsom i teškom sepsom, a najviša kod bolesnika sa simptomima i znacima septičnog šoka.

Na dalje, slični rezultati dobijeni su u studiji Katan i saradnika [106], koja je obuhvatila 359 bolesnika sa ishemičnim moždanim udarom, da je kopeptin na prijemu bolesnika u bolnicu u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa težinom moždanog udara (koncentracija kopeptina se povećava sa težinom kliničke slike moždanog udara) i veličinom lezije na snimku magnetne rezonance glave.

Ovo istraživanje je pokazalo da incidencija ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija prvog postoperativnog dana je 27,6%, a incidencija kognitivnih disfunkcija tokom perioda praćenja posle 6 meseci 10,5%. Navedeni rezultati su u skladu sa do sada publikovanim.[37, 39, 53, 138] Diskriminativna sposobnost postoperativne koncentracije kopeptina u predikciji nastanka ranih postoperativnih kognitivnih disfunkcija, u ovom istraživanju, je bolja u poređenju sa drugim ispitivanim parametrima. Analizom ROC krive vrednosti koncentracije kopeptina pokazano je da je AUC postoperativnog kopeptina (AUC 0,870) viša u poređenju sa intraoperativnim kopeptinom (AUC 0,572) i postoperativnim kortizolom (AUC 0,774). Dong i saradnici [102] su kod bolesnika podvrgnutih kardiohirurškim procedurama, merili koncentraciju kopeptina u plazmi prvog postoperativnog dana i kod 35 bolesnika (32,4%) su

registrovali postoperative kognitivne disfunkcije posle aortokoronarne hirurgije. Dong i saradnici su pokazali da je postoperativna koncentracija kopeptina bila značajno viša kod bolesnika kod kojih su registrovane postoperativni kognitivni poremećaji 7 dana posle operacije. Dong i saradnici su analizom ROC krive koncentracije kopeptina pokazali da je AUC koncentracije kopeptina (AUC 0,870) značajno viša nego AUC godina bolesnika (AUC 0,735). Ova istraživanja su u saglasju sa dobijenim rezultatima ove doktorske disertacije koji pokazuju da je diskriminatorna sposobnost postoperativnog kopeptina visoka i viša od diskriminatorne sposobnosti starosnog doba ispitanika.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Unic-Stojanovic D, Isenovic ER, Jovic M, Maravic-Stojkovic V, Miljkovic M, Gojkovic T, Milicic B, Bogdanovic N, Radak D. Copeptin levels do not correlate with cross-clamping time in patients undergoing carotid endarterectomy under general anesthesia *Angiology* 2016; *u štampi* DOI: 10.1177/0003319716629322

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „**Uloga kopeptina kao dijagnostičkog i prognostičkog biomarkera u karotidnoj hirurgiji** ” dr Dragane R. Unić-Stojanović predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju i razjašnjenju uloge kopeptina kod bolesnika podvrgnutih operaciji karotidne arterije. Ovim istraživanjem rasvetljeni su aspekti značaja određivanja kopeptina dan pre operacije, intraoperativno i postoperativno u karotidnoj endarterektomiji i dijagnostičkoj i prediktivnoj ulozi za nastanak postoperativnih neuroloških komplikacija i kognitivnih disfunkcija, kao i nastanka bilo kojih komplikacija tokom perioda praćenja bolesnika posle godinu dana. Ovim istraživanjem je pokazano da vrednosti kopeptina merene postoperativno imaju najveću senzitivnost i specifičnost u predviđanju ranih intrahospitalnih komplikacija i perzistentnih kognitivnih disfunkcija. Rezultati ove teze bi mogli da pomognu u ranom prepoznavanju nastanka neurološkog deficita i postoperativnih kognitivnih disfunkcija kod bolesnika podvrgnutih karotidnoj endarterektomiji što bi imalo pozitivan uticaj na poboljšanje stratifikacije rizika, optimizaciju terapije i poboljšanje ishoda lečenja tih bolesnika.

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 mr dr Dragane R. Unić-Stojanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 23.05. 2016.

Članovi Komisije:

Akademik prof. dr Đorđe Radak

Prof. dr Predrag Milojević

Doc. dr Vojislava Nešković

Mentor:

Prof. dr Miomir Jović
