

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.06.2021. godine, broj 9700/15-VM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon primarno čistih ortopedskih hirurških zahvata“

kandidata dr Vuka Marušića, zaposlenog u Institutu za epidemiologiju, Medicinskog fakulteta u Beogradu. Mentor je Ljiljana Marković-Denić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Marko Kadija, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dragana Protić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vesna Šuljagić, profesor Medicinskog fakulteta VMA

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Vuka Marušića napisana je na ukupno 136 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metod studije, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 47 tabela, jedan grafikon i tri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je opisana i definisana hirurška anatomija zglobova kuka i kolena, artroze kuka i kolena i vrste artroplastika kuka i kolena. Opisane su detaljno, socio-demografske karakteristike pacijenata, kliničke i antropometrijske karakteristike pacijenata, i karakteristike operativnih postupaka kod pacijenata artroplastikama kuka i kolena. Navedene su definicije i klasifikacija infekcija operativnog mesta, definicije periprostetske infekcije, kao i patoena nastanka infekcija operativnog mesta kod pacijenata sa artroplastikama kuka i kolena.

Prikazana je učestalost infekcija operativnog mesta u svetu, u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju kao i učestalost infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena prema dostupnim najnovijim literaturnim podacima, izveštajima i registrima artroplastika. Posebno i detaljno su opisani faktori rizika za nastanka infekcija operativnog mesta u vezi sa bolesnikom i u vezi sa operativnom metodom i hospitalizacijom, kod kacijenata sa artroplastikama kuka i kolena. U uvodu je dat i osvrt na kompozitne skorove kao faktore rizika za nastanak infekcija operativnog mesta kod pacijenata sa artroplastikama kuka i kolena. Na adekvatan i detaljan način prikazana je i prevencija infekcija operativnog mesta u ortopediji sa posebnim osvrtom na operacije ugradnje proteza kuka i kolena koja je podeljena u preoperativne, pre/perioperativne i postoperativne preventivne mere.

U uvodnom delu stavljen je akcenat i na vrstu prouzorkovača infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena, i njihovu učestalost u pojedinim zemljama sveta i u našoj zemlji. Detaljno je opisan i prikazan način davanja antimikrobne proflakse, vreme aplikovanja i vrste antimikrobnih lekova koji se primenjuju u profilaksi. Na kraju, opisan je kvalitet života pacijenata sa infekcijama operativnog mesta kod pacijenata u ortopediji.

Ciljevi rada su precizno definisani. Ciljevi rada su bili određivanje infekcija operativnog mesta kod ortopedskih pacijenata kojima su urađene operacije totalne i parcijalne artroplastike kuka i kolena, kao i faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena povezani sa bolesnikom, operativnom metodom i procedurama tokom hospitalizacije. Takođe sagledavana je distribucija prouzorkovača infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena kao i rezistencija izolovanih prouzorkovača na određene antimikrobne lekove. Sagledavan je način davanja antimikrobne profilakse pri artroplastikama kao i doza i klasa datih antimikrobnih lekova. Procenjuvana je razlika u kvalitetu života pacijenata sa infekcijom operativnom mesta pre i nakon izvršene operacije i nastanka infekcije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je sprovedena prospektivna kohortna studija po tipu otvorene-dinamične kohorte, u periodu od maja 2016. do aprila 2018. god. na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Kliničkog centra Srbije. Pacijenti uključeni u studiju su podeljeni u 4 kohorte: pacijente kojima su ugrađivane totalne proteze kuka, pacijente kojima su ugrađivane totalne proteze kolena, pacijente kojima su ugrađivane parcijalne proteze kuka i pacijente kojima su ugrađivane parcijalne proteze kolena. Svi pacijenti u studiji bili su stariji od 18 godina. U metodu studije detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje i

isključivanje ispitanika, kao i način prikupljanja podataka posebno dizajniranim epidemiološkim upitnikom koji se sastojao od 6 delova. Opisano je praćenje pacijenata do 30. dana i do godinu dana nakon operacije, odnosno urađene artroplastike kuka i kolena: način kako su, su prema važećim definicijama, registrovane infekcije operativnog mesta, kao i procena opterećenosti komorbiditetima uz pomoć ASA skora i Čarlson indeksa komorbiditeta. Opisan je postupak praćenja primene antimikrobne hirurške profilakse kod pacijenata kojima se ugrađuju proteze kuka i kolena, skorovi koji su korišćeni za predikciju nastanka infekcija operativnog mesta, i kako je procenjivan kvalitet života operisanih pacijenata. U metodu studije detaljno i adekvatno je opisan način i metod registrovanja prouzorkovača uzolovanih iz rane i kriterijumi na osnovu kojih je procenjivana njihova rezistencija na određene antimikrobne lekove.

Studija je sprovedena po svim etičkim principima i odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i od strane Etičkog odbora Kliničkog centra Srbije.

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

Diskusija je napisana detaljno, pregledno i jasno, uz prikaz literaturnih podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije. U diskusiji je korišćena adekvatna i novija i aktuelna literature.

Zaključci koncizno prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata istraživanja. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 242 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Proverom originalnosti doktorske disertacije, korišćenjem programa iThenticate utvrđeno je da podudaranje teksta, odnosno vrednost Similarity indexa iznosi 4%. Navedeni procenat podudarnosti je posledica korišćenja i citiranja bibliografskih podataka i dostupne literature koja je korišćena i u drugim radovima i disertacijama, prethodno publikovanog rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz disertacije, kao i delova zhvalnice kandidata koja je napisana u tezi, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

Od 1018 ugrađenih artroplastika, kuka i kolena, ugrađeno je 459 totalnih proteza kuka i 230 totalnih proteza kolena i 292 parcijalne proteze kuka i 37 parcijalnih proteza kolena. Među pacijentima sa kojima su ugrađene totalne proteze 60,2% bilo je ženskog pola, a prosečan uzrast iznosio je 65,9 godina. Značajno više žena bilo je među pacijentima sa totalnom artroplastikom kolena ($p=0,040$) i značajno stariji ($p<0,001$) bili su pacijenti u ovoj kohorti u odnosu na pacijente sa totalnom artroplastikom kuka. Pacijenti sa totalnim artroplastikama u dve trećine slučajeva poticali su iz urbanih sredina (65,7%). Jednu četvrtinu pacijenata sa totalnih artroplastikama činili su pušači, i 56% je povremeno konzumiralo alkoholna pića. Ukupan mortalitet iznosio je 0,44%. Idući mortalitet od 0,44% registrovan je i u obe grupe pacijenata kojima su ugrađene totalne proteze. Među pacijentima sa kojima su ugrađene parcijalne proteze 77,8% bilo je ženskog pola, a prosečan uzrast iznosio je 76,2 godina. Pacijenti sa parcijalnom artroplastikom kolena bili su značajno mlađu u odnosu na pacijente sa parcijalnom artroplastikom kuka ($p<0,001$). Skoro tri četvrtine pacijenata kojima su ugrađene parcijalne proteze poticalo je iz graskih sredina, i to značajno veći procenat pacijenata sa parcijalnom artroplastikom kuka ($p=0,048$). Među pacijentima sa parcijalnim artroplastikama svega 8,6% je pušilo, a 28,6% povremeno konzumiralo alcohol. Ukupan mortalitet iznosio je 1,82%, 2,05% nakon operacija ugradnje parcijalne proteze kuka, dok nakon ugradnje parcijalnih proteza kolena nije bilo smrtnih ishoda. Prosečan indeks telesne mase kod pacijenata sa totalnim artroplastikama iznosio je 27,1 i bio je viši kod pacijenata sa totalnim artroplastikama kolena ($p=0,002$). Najčešći komorbiditet kod pacijenata sa totalnim artroplastikama bila je hipertenzija u 74,3% slučajeva i to u značajno većem procentu kod pacijenata sa totalnom artroplastikom kolena ($p<0,001$). Dva ili više komorbiditeta imalo je 53,4% pacijenata sa totalnim artroplastikama. Prosečan Čarlson indeks komorbiditeta iznosio je 0,75 kod pacijenata sa totalnim artroplastikama i bio značajno viši kod pacijenata sa totalnim artroplastikama kolena ($p=0,036$). Prosečan indeks telesne mase kod pacijenata sa parcijalnim artroplastikama iznosio je 24,0 i bio je viši kod pacijenata sa parcijalnim artroplastikama kolena ($p<0,001$). Najčešći komorbiditet i kod pacijenata sa parcijalnim artroplastikama bila je hipertenzija u 83,6% slučajeva. Dva ili više komorbiditeta imalo je 68,7% pacijenata sa parcijalnim artroplastikama. Prosečan Čarlson indeks komorbiditeta iznosio je 1,11 kod pacijenata sa parcijalnim artroplastikama i bio značajno viši kod pacijenata sa parcijalnim artroplastikama kuka ($p=0,008$). Prosečna preoperativna hospitalizacija kod pacijenti kojima su ugrađene totalne proteze iznosila je 5,72 dana, i bila

značajno duža kod pacijenata sa totalnim artroplastikama kolena ($p < 0,001$). ASA skor > 2 imalo je 32,8% pacijenata sa totalnim artroplastikama bez razlike među poređenim kohortama. Opšta endotrahealna anestezija primenjena je kod 59,5% pacijenata kojima su ugrađivane totalne artroplastike takođe bez razlike među poređenim kohortama operisanih pacijenata. Prosečna dužina operacije pri ugradnji totalnih proteza iznosila je 113 minuta, i bila značajno duža pri ugradnji totalne proteze kolena ($p < 0,001$). NHSN indeks rizika > 2 imalo je svega 9,6% pacijenata sa totalnim artroplastikama i to značajno veći procenat pacijenata sa totalnim artroplastikama kolena ($p < 0,001$). Prosečna preoperativna hospitalizacija kod pacijenti kojima su ugrađene parcijalne proteze iznosila je 6,61 dana, bez uočene razlike među poređenim kohortama operisanih pacijenata. ASA skor > 2 imalo je 49,8% pacijenata sa parcijalnim artroplastikama i to u značajno većem procentu pacijenti sa parcijalnim artroplastikama kuka ($p = 0,025$). Opšta endotrahealna anestezija primenjena je kod 52,3% pacijenata kojima su ugrađivane parcijalne artroplastike takođe bez razlike među poređenim kohortama operisanih pacijenata. Prosečna dužina operacije pri ugradnji parcijalnih proteza iznosila je 81 minut, i bila značajno duža pri ugradnji parcijalne proteze kolena ($p < 0,001$). NHSN indeks rizika > 2 imalo je 3,6% pacijenata sa parcijalnim artroplastikama bez uočene razlike u odnosu na poređene kohorte pacijenata kojima su ugrađivane parcijalne proteze.

Incidencija infekcija operativnog mesta do 30 dana nakon operacije iznosila je 5,4% nakon totalnih artroplastika kuka, 3,4% nakon parcijalnih artroplastika kuka i 4,8% nakon totalnih artroplastika kolena. Stope incidence infekcija operativnog mesta u istom period na 1000 postoperativnih pacijenata-dana iznosile su 3,8 za totalne artroplastike kuka, 2,3 za parcijalne artroplastike kuka i 3,4 za totalne artroplastike kolena. Nakon parcijalnih artroplastika kolena nisu registrovane IOM. Nezavisni faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta prema multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi, bili su kod totalnih artroplastika kuka: ASA skor > 2 (0,015), pušačke navike (0,014) i periferna vaskularna bolest ($< 0,001$). Nezavisni faktor rizika za nastanak infekcija operativnog mesta kod totalnih artroplastika kolena bila je periferna vaskularna bolest (0,037). Kod parcijalnih artroplastika kuka nezavisni faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta bili su: duža preoperativna hospitalizacija (0,013), periferna vaskularna bolest (0,005), vreme preoperativnog brijanja u satima (0,010), dok je kraće nošenje drena nakon operacije bilo protektivni faktor (0,047). NHSN indeks rizika i Čarlson indeks komorbiditeta bili su nezavisni prediktori infekcija operativnog mesta samo posle urađenih artroplastike kuka

ukupno i nakon urađenih totalnih artroplastika kuka. Ni jedan od kompozitnih skorova nije pokazan kao nezavisni predictor infekcije operativnog mesta nakon artroplastika kolena.

Najčešće izolovani prouzrokovaci IOM kod totalnih artroplastika bili su koagulaza negativni *Staphylococcus* u 27% (58% rezistentno na meticilin), zatim *Acinetobacter spp.* (24%) (100% rezistentno na karbapeneme) i *S.aureus* (22%) (60% rezistentno na meticilin). Kod parcijalnih artroplastika kuka, najčešće izolovani prouzrokovaci bili su: *Acinetobacter spp.* u 46% (83% rezistentno na karbapeneme), zatim *Enterococcus spp.* (50% rezistentan na vankomicin) u 15% i *Proteus mirabilis* takođe kod 15% slučajeva.

Antimikrobna profilaksa nije primilo samo 1,3% pacijenata. Kod svih 25 pacijenata kod kojih je nakon ugrađene totalne proteze kuka registrovana infekcija operativnog mesta, antimikrobna profilaksa davana je duže od 24h nakon operacije. U profilaksi kod totalnih artroplastika kuka najčešće je primenjivana kombinacija antibiotika: vankomicin, trimetoprim-sulfametoksazol i amikacin. Sedamdeset i tri posto pacijenata od 11 koji su razvili infekciju operativnog mesta nakon totalne artroplastike kolena, primal je profilaksu duže od 24h nakon operacije. Od 8 pacijenata koji su razvili infekciju operativnog mesta nakon parcijalne artroplastike kuka, 89% je primal profilaksu duže od 24h nakon operacije. Kod totalnih artroplastika kolena i svih parcijalnih artroplastika u okviru antimikrobne profilakse najčešće je primanjivan cefazolin.

Posle artroplastike kuka, kvalitet života pacijenata, prema upitniku SF36, bio bolji u većem broju domena ukoliko nisu imali infekciju operativnog mesta, nego ako se infekcija razvila. Posle artroplastike kolena nije uočena ni jedna značajna promena bilo kog domena svakodnevnog života, niti kompozitnog skora kod pacijenata kod kojih se razvila infekcija operativnog mesta, dok je značajno poboljšanje u svim domenima, osim u vitalnosti zabeleženo kod pacijenata kod kojih se nije razvila infekcija. Kvalitet života koji je praćen upitnikom EQ-5D pokazao je da su se dnevne aktivnosti izražene kroz pet područja svakodnevnog života značajno poboljšale posle hirurške operacije kuka. Nije uočeno poboljšanje kod pacijenata sa artroplastikom kolena kod kojih se razvila infekcija, dok kod onih bez infekcije je došlo do poboljšanja u svim navedenim sposobnostima.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U okviru ove doktorske disertacije, prvi put su u našoj zemlji, na ovako sveobuhvatan način, u jednoj ustanovi, nakon artroplastika kuka i kolena zajedno, određivana incidencija infekcija operativnog mesta, sagledani faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon totalnih i parcijalnih artroplastika kuka i kolena, prouzrokovajući ovih infekcija i njihova rezistencija, kao i primena antimikrobne profilakse kod pacijenata kojima su ugrađene proteze kuka i kolena. Do sada je u Srbiji i BiH rađeno svega par studija u koje su procenjivale promenljive faktori rizika na nastanak infekcija operativnog mesta i incidencije infekcija operativnog mesta kod ortopedskih pacijenata (Stanić i sar, 2017; Grujović i sar, 2005; Maksimović i sar, 2008). U studiji sprovedenoj na VMA 2015.god (Starčević i sar, 2015.) procenjivana je incidencija infekcija operativnog mesta i faktori rizika na nastanak ovih infekcija samo među pacijentima kojima su ugrađene proteze kuka.

U studiji koja je sprovedena u 14 bolnica u Italiji u kojoj su praćeni svi pacijenti sa operacijom kuka i kolena tokom godinu dana, a zatim i još jednu godinu, zapaženo je da je niža kumulativna incidencija (KI) infekcija operativnog mesta bila posle operacije kuka i iznosila 1,3%, dok je posle operacije kolena bila viša (2,4%) (Agodi i sar, 2019.). U istraživanju sprovedenom na VMA, tokom četiri godine, kojom je obuhvaćeno 1783 ispitanika sa artroplastikom kuka, incidenija infekcija operativnog mesta iznosila je 1,6% i bila je viša ukoliko je urađena parcijalna artroplastika (3,1%) nego kada je urađena totalna artroplastika kuka (Starčević i sar, 2015.). Jednogodišnja incidencija, među pacijentima sa ugrađenim totalnim i parcijalnim artroplastikama kuka merena je i u studiji u Francuskoj, gde je zapaženo da je KI nakon godu dana iznosila 1,2% kod pacijenata sa totalnim i 2,2% kod pacijenata sa parcijalnim artroplastikama kuka (Grammatico-Guillon i sar, 2017.). U studiji Velikoj Britaniji praćeni su pacijenti kojima su ugrađene totalne i parcijalne proteze kolena tokom dva meseca nakon operacije i zabeležena je KI od 3,8% u obe grupe (Parker i sar, 2019.), što je nešto niže nego u ovoj studiji. U studiji sprovedenoj u SAD na preko 25 hiljada ugrađenih totalnih proteza kuka i više od 42 hiljade ugrađenih totalnih proteza kolena, zapaženo je da je KI bila još niža, 1,3% nakon totalnih artroplastika kuka i 1% nakon totalnih artroplastika kolena (Dicks i sar, 2015.). U dve velike studije, na preko 30 hiljada pacijenata sa ugrađenim totalnim artroplastikama kuka, posmatran je nastanak samo dubokih incizionih infekcija operativnog mesta nakon ugrađene proteze, i zapaženo je da se ove infekcije javljaju u 0,4% odnosno 0,5% (Namba i sar, 2012.; Triantafyllopoulos i sar, 2018.). Rezultati ove studije su u saglasnosti sa rezultatima studije istraživanja sprovedenom u Singapuru među

pacijentima sa parcijalnim artroplastikama kuka, gde je nakon operacije kod ovih pacijenata zabeležena KI od 4,3% (Lau i sar, 2014.). Više KI infekcija operativnog mesta nakon parcijalnih artroplastika kuka zabeležene su u studijama u Nemačkoj, rađenoj 2010-2015. god, 5,1% (Zajonz i sar, 2019.), u studiji u Norveškoj rađenoj 1998-2012. god, 6% (Guren i sar, 2017.), i u studiji u Holandiji rađenoj 2011-2016. god. gde je KI infekcija operativnog mesta iznosila 10%, za sve parcijalne artroplastike kuka i 4,9% za duboke infekcije operativnog mesta (De Jong i sar, 2017.). Niža incidencija u odnosu na ovo istraživanje zabeležena je u studiji u Španiji rađenoj tokom desetogodišnjeg perioda 2008-2018. god. i iznosila je 3% (Hijas-Gomez i sar, 2020.), dok je u studiji u Velikoj Britaniji incidencija varirala između bolnica 2,1-7,1% (Ridgeway i sar, 2005.).

Niža KI infekcija operativnog mesta nakon totalnih artroplastika kolena nego u ovoj studiji zabeležena je i u studiji u SAD u koju je bilo uključeno više od 56 hiljada operisanih pacijenata (0,7%), kao i u još jednoj studiji u rađenoj SAD na skoro 9 hiljada operisanih pacijenata (0,5%) i u studiji urađenoj na osnovu nacionalnog registra artroplastika kolena Engleske i Velsa (0,5%) (Liddle i sar, 2014; Namba i sar, 2012; Easterlin i sar, 2013.). U studiji u Španiji koja je obuhvatila pacijente sa totalnim artroplastikama kuka i kolena tokom šestogodišnjeg perioda registrovana je KI infekcija operativnog mesta za sve pacijente od 4,2%, tj. 5,4% nakon totalnih artroplastika kuka i 3,5% nakon totalnih artroplastika kolena. Kumulativna incidencija 2-3% nakon totalnih artroplastika kuka i kolena zabeležena je i u drugim istraživanjima u svetu, u Južnoj Koreji, Tajvanu, SAD (Yokoe i sar, 2013; Song i sar, 2012; Chang i sar, 2020.). U ovom istraživanju nije zabeležena ni jedna infekcija operativnog mesta nakon ugradnje parcijalne/unikondilarne proteze kolena. Iako se infekcije operativnog mesta retko javljaju nakon ovih operacije zbog manje invazivnosti i boljih i veštijih hirurških tehnika, u studijama u Engleskoj i Velsu, Severnoj Irskoj i Ostrvu Man, na osnovu nacionalnih registara artroplastika kolena, registrovana je KI infekcija operativnog mesta od 0,2% u obe studije (Liddle i sar, 2014; Mohammad i sar, 2020.).

U Evropskoj uniji već više godina se prati nastanak infekcija operativnog mesta nakon više najčešćih hirurških procedura koje uključuju i artroplastiku kuka i kolena. Ali od 2009. godine, posle publikovanih preporuka Evropskog saveta o bezbednosti pacijenata, uključujući sprečavanje i kontrolu infekcije povezane sa zdravstvenom zaštitom započeto je vršenje nadzora prema definicijama koje je pripremio Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti - ECDC (ECDC – Annual epidemiological report 2017, 2019.). Mreža bolnica u Evropi za kontrolu infekcije putem nadzora (HELICS) stvorena je još 2000. godine. Od 2000. do 2002.

HELICS je standardizovao evropsku metodologiju za nadzor nad infekcijama operativnog mesta i bolničkim infekcijama u jedinicama intenzivne nege. Ovaj sistem funkcionisao je do 2005. godine, kada je postao deo unapređenja sigurnosti pacijenata u Evropi (IPSE) do 2008. godine. Od te godine, jedinstvenom metodologijom koju je preporučio ECDC prate se sve bolničke infekcije, te i infekcija operativnog mesta kod 8 vodećih hirurških procedura koje uključuju ugradnju proteze kuka i kolena. U julu 2008. godine mreža za nadzor postala je Healthcare Associated Infection mreža za nadzor infekcija (HAI-Net). U 2009. i 2010. godini ECDC je nastavio nadzor nad infekcijama operativnog mesta kao nekadašnji IPSE / HELICS protokol sve dok nije došlo do potpunog integrisanja ove vrste nadzora u evropsku Sistem nadzora (TESSi) u oktobru 2010. godine. Prema rezultatima ovog nadzora može se zaključiti da se trend kumulativne incidencije artroplastike kuka nije se mnogo promenio od 2011. do 2014. godine (0,3%-3,8%), kao ni stopa incidencije (0,1-0,8). U istom periodu kumulativna incidencija za artroplastiku kolena bila je u rasponu od 0% do 3,4%, a stopa incidencije 0%-1,7% na 1000 postoperativnih pacijenata dana (ECDC – Annual epidemiological report 2014, 2016). Poslednji publikovani podaci su za 2017. godinu, kada je prosečna kumulativna incidencija IOM posle artoplastike kuka iznosila je 1% i kretala se od 0,4% u Litvaniji i Severnoj Irskoj do 2,2% u Norveškoj. Stopa incidencije iznosila je od 0,2 na 1000 postoperativnih pacijent-dana u Finskoj, Nemačkoj Holandiji, do 0,9 na 1000 post-operativnih pacijenata-dana u Mađarskoj (ECDC – Annual epidemiological report 2017, 2019.). U ovom istraživanju, nakon 30 dana od ugradnje totalnih proteza kuka KI bila je 5,4%, a stopa incidencije iznosila 3,8 na 1000 postoperativnih pacijenata-dana, dok je nakon ugradnje parcijalnih proteza kuka KI iznosila 3,4%, a stopa 2,3 na 1000 post-operativnih pacijenata-dana. KI nakon godinu dana u ovom istraživanju bile su nešto više u odnosu na KI nakon 30 dana, ali značajno više u odnosu na evropske zemlje. Prosečna kumulativna incidencija infekcija operativnog mesta posle artoplastike kolena u zemljama EU iznosila je 0,5% tj. od 0,2% u Severnoj Irskoj do 2,7% u Mađarskoj, dok je stopa incidencije iznosila 0,1 na 1000 postoperativnih pacijent-dana u Francuskoj, Nemačkoj, Holandiji i Engleskoj, do 0,5 na 1000 postoperativnih pacijenata-dana u Litvaniji (ECDC – Annual epidemiological report 2017, 2019.). U ovom istraživanju, nakon ugradnje totalnih proteza kolena KI je iznosila 4,8%, a stopa incidencije 3,4 na 1000 postoperativnih pacijenata-dana. Nakon godinu dana od ugradnje totalnih artroplastika kolena KI je iznosila 4,4%. KI i stope incidencije infekcija operativnog mesta nakon ugradnje artroplastika kolena u našem istraživanju su u odnosu na evropske zemlje takođe nešto više. Navodi se da se više incidencije infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena registrovane u ovom istraživanju možda mogu

objasniti nedostatkom resursa, neadekvatnom ventilacijom u operacionim salama i nekompletnom primenom mera prevencije i kontrole bolničkih infekcija. Takođe i da je neophodno pristupiti sa oprezom prilikom poređenja rezultata ove studije sa rezultatima drugih studija, s obzirom na izmenu definicija IOM u odnosu na dužinu praćenja posle operacije. U ovoj studiji korišćene su CDC-jeve definicije (Mangram i sar, 1999; Drndarević i sar, 2008.) koje su bile aktuelne i u našoj zemlji na početku ove studije. Međutim, navodi se da se dosta dugo se vodila polemika da li je neophodno i svrsishodno praćenje pacijenata do godinu dana posle operacije (Løwer i sar, 2015.). Iako je zaključeno da se samo praćenjem od godinu dana može otkriti oko 80% svih SSI posle urađene artroplastike (Løwer i sar, 2013; Koek i sar, 2015.), a da praćenje pacijenata samo do 30 dana posle operacije može da pruži nekompletnu sliku o nastalim infekcijama, ipak su usledile promene u definicijama infekcija operativnog mesta, najpre u onima koje je pripremeio ECDC (ECDC - Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3), a zatim i CDC (CDC – Ncezid – Surgical Site Infection Event, 2021; CDC – Ncezid Surveillance Definitions for Specific Types of Infections, 2021.), s obzirom na odnos dobiti i cene aktivnog nadzora od godinu dana. Ali, i danas se navodi da različiti pristupi praćenju infekcija operativnog mesta mogu dovesti do različitih rezultata i trendova (Ellison i sar, 2021.). Zbog toga, kako se navodi, nešto više stope zabeležene u ovom istraživanju se, pored svih već navedenih objašnjenja, mogu delimično objasniti i sveobuhvatnim, detaljnim praćenjem pacijenata.

U ovoj studiji kao nezavisni faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon totalne artroplastike kuka pokazani su: pušenje, ASA skor ≥ 2 i periferna vaskularna bolest, dok je samo periferna vaskularna bolest bila nezavisni faktor rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon totalne artroplastike kolena. Da je pušenje nezavisni faktor rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka pokazano je i u drugim studijama u literaturi (Starčević, 2015; Kunutsor i sar, 2016; Bojan i sar, 2020; Alamanda i sar, 2019.). Takođe u mnogim studijama (Nambra i sar, 2012; Pulido i sar, 2008; Lenguerrand i sar, 2018; Dicks i sar, 2015; Kong i sar, 2017; Yang i sar, 2020.) u literaturi pokazano je i da je ASA skor > 2 značajan faktor rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon ugradnje totalnih proteza kuka. Ali se napominje da u nekim studijama ASA skor > 2 kod pacijenata sa urađenim artroplastikama nije predstavljao faktor rizika za nastanak IOM (Agodi i sar, 2017.), kao ni u studiji sprovedenoj na VMA među pacijenti sa totalnim artroplastikama kuka gde zapaženo je da su u većem procentu ASA skor > 2 imali

pacijenti sa totalnim artroplastikama kuka, ali bez IOM (Starčević, 2015.). U literaturi je idalje kontroverzno da li periferna vaskularna bolest jeste faktor rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon ugradnje proteza kuka i kolena. U istraživanju u Francuskoj na više od 21 hiljade ugrađenih proteza kuka pokazano je da periferna vaskularna bolest ne predstavlja rizik od kasnije infekcije operativnog mesta (Grammatico-Guillon i sar, 2015.). Suprotna ovim zapažanjima su dva velika istraživanja koja su obuhvatila pacijente sa artroplastikama kuka, Božić i sar u SAD i Lenguerrand i sar u Velikoj britaniji, u kojima je zapaženo da je rizik od kasnije infekcije operativnog mesta nakon artroplastika kuka 1,2-1,3 puta veći kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću (Božić i sar, 2012; Lenguerrand i sar, 2018.). Manji rizik u odnosu na ovu studiju za nastanak infekcija operativnog mesta kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću nakon totalnih artroplastika kolena, od 1,3 puta, zapažen je u velikoj studiji Lenguerrand i saradnika rađenoj 2013-2014. god. na više od 679 hiljada totalnih artroplastika kuka (Lenguerrand i sar, 2019.). Ovi podaci ipak govore u prilog ranijih zapažanjima da je periferna vaskularna bolest faktor rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon totalnih artroplastika kolena. Podaci u literaturi o perifernoj vaskularnoj bolesti kao faktoru rizika za nastanak infekcije operativnog mesta nakon parcijalnih artroplastika kuka su vrlo oskudni. Prema dostupnoj literaturi, nije uočeno da je ovaj komorbiditet registrovan kao faktor rizika za nastanak infekcije operativnog mesta kod parcijalnih artroplastika kuka. U ovoj studiji pacijenti sa parcijalnom artroplastikom kuka su imali čak 32 puta veći rizik od nastanka infekcije operativnog mesta nakon operacije. U ovoj studiji pacijenti koji su imali dužu preoperativnu hospitalizaciju, pre ugradnje parcijalne artroplastike kuka imali su 11% veći rizik od kasnijeg nastanka infekcije operativnog mesta, ali su prosečno pre operacije ležali 6,7 dana. U velikoj studiji Ridgeway i sar. u Velikoj Britaniji rađenoj u 102 bolnice koja je obuhvatila pacijenta sa totalnim i parcijalnim artroplastikama kuka, pokazano je da su pacijenti kod kojih je odložena operacije 3 i više dana imali 12-31% veći rizik od kasnije infekcije operativnog mesta, što je više nego u našoj studiji (Ridgeway i sar, 2005.). U studiji sprovedenoj u Španiji 2008-2018. god. preoperativno ležanje pacijenata u danima nije učeno kao faktor rizika za nastanak infekcije operativnog mesta kod pacijenata sa parcijalnim artroplastikama kuka (Hijas-Gómez i sar, 2020.). Iako prema preporukama za prevenciju infekcija operativnog mesta Svetske zdravstvene organizacije nije definisano optimalno vreme uklanjanja drena iz rane nakon operacije savetuje se da dren bude uklonjen u odnosu na kliničke indikacije (Drinkwater i sar, 1995.). Prema preporukama za antimikrobnu profilaksu kod artroplastika, navedeno je da dren treba ukloniti iz rane što je pre moguće, na način koji je siguran i optimalan (Hansen i sar, 2014.).

U ovoj studiji pacijenti sa parcijanim artroplastikama prosečno su 2,3 dana nakon operacije imali dren u rani, ali je zabepaženo da je rizik od kasnije infekcije bio manji, ukoliko su pacijenti kraće imali dren. Pacijenti koji su u ovoj studiji obrijani više sati pre operacije ugradnje parcijalne proteze kuka imali su 4% veći rizik od kasnijeg nastanka infekcije operativnog mesta. Postojanje ovog rizika može se objasniti nekompletnom primenom preporuka za prevenciju infekcija operativnog mesta, prema kojima pacijentima treba ukloniti dlake sa operativnog mesta, ako je to neophodno i to kliperom, a ne brijačem, neposredno pred operaciju ili najviše 1 sat unapred (Mangram i sar, 1999; WHO – Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, second edition, 2018.).

U ovoj studiji, nakon svih ugrađenih totalnih artroplastika najčešće izolovani prouzrokovac infekcija operativnog mesta bio je u više od četvrtine CoNS, zatim *Acinetobacter* spp. u 24% i *S.aureus* u 22% registrovanih infekcija operativnog mesta. Nakon totalnih artroplastika kuka, kao prouzrokovac infekcija operativnog mesta najčešće je izolovan *Acinetobacter* spp. u 30% slučajeva, zatim CoNS u 24% i u 15% slučajeva *S.aureus*. Nakon totalnih artroplastika kolena najčešći prouzrokovac infekcija operativnog mesta bio je *S.aureus* u 42% slučajeva, a u jednoj trećini slučajeva CoNS. Prema dostupnim literaturnim podacima, najčešće izolovani mikroorganizam koji uzrokuju infekcije operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena su CoNS i *Staphylococcus aureus*, dok su nešto ređe izolovani *Streptococcus* spp. i *Enterococcus* spp., gram negativni aerobni bacili, odnosno *Enterobacteriaceae* i anaerobi (Tsai i sar, 2019; da Silva Pinto i sar, 2015; Tande i sar, 2014; Beam i sar, 2018; Drago i sar, 2017.). Jedino je u studiji sprovedenoj u Truskoj rađenoj 2011-2013. god. zapaženo da nakon svih artroplastika kuka i kolena, *Acinetobacter* spp. uzrokuje 33% infekcija operativnog mesta (Alp i sar, 2016.), što je više nego u našoj studiji. U studiji u Indiji ovaj prouzrokovac registrovan je u 9% infekcija operativnog mesta nakon totalnih artroplastika kuka i kolena, odnosno 12% nakon totalnih artroplastika kuka i 6% nakon totalnih artroplastika kolena, što je značajno manje nego prema našim rezultatima (Sebastian i sar, 2019.). U svim drugim studijama i izveštajima nadzora nad infekcijama operativnog mesta u svetu *Acinetobacter* spp. se kao prouzrokovac infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena registruje do maksimalno 2% (ECDC – Annual epidemiological report 2017, 2019; Peel i sar, 2012; Benito i sar, 2016; Drago i sar, 2017.). Prema rezultatima ove studije, nakon parcijalnih artroplastika kuka, zapaža se nešto drugačija distribucija prouzrokovaca infekcija operativnog mesta. Najčešće registrovani prouzrokovac u 46% slučajeva bio je *Acinetobacter* spp. U studiji rađenoj na VMA među pacijentima sa

totalnim i parcijalnim artroplastikama kuka, *Acinetobacter spp.* je uzrokovao 17% infekcija operativnog mesta (IOM) nakon parcijalnih artroplastika, što je niže nego u našem istraživanju (Starčević, 2015.). Dva najčešće registrovana prouzrokovala infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena, u ovoj studiji bili su CoNS i *S.aureus*, što je pokazano u mnogim studijama u svetu. Iako je poznato da je preoperativna dekolonizacija nosne sluznice pacijenata, odnosno gornjih respiratornih puteva, vrlo uspešna mera prevencije infekcija operativnog mesta, nakon operacije (Ribau i sar, 2021.), ni na državnom nivou naše zemlje, ni u bolnici gde je rađeno naše istraživanje ova mera nije uvedena kao obavezna. U studiji koja je sprovedena u istoj bolnici kao i naša, pre jednu deceniju, pokazano je da je najprevalentniji prouzrokovalac infekcija operativnog mesta nakon ortopedskih procedura bio *S.aureus* (29%), zatim *Acinetobacter spp.* u 24% slučajeva, dok je CoNS registrovan u svega 5% (Maksimović i sar, 2008.). Povećanje frekvencije CoNS kao uzročnika infekcija operativnog mesta nakon operacije, primećen je i u drugim studijama u svetu takođe (ECDC – Annual epidemiological report 2017, 2019; Mohamad i sar, 2015.).

Od svih operisanih pacijenata nakon artroplastika, antimikrobnu profilaksu (AMP) u okviru 60 minuta pre incizije primilo je svega 8% pacijenata, dok je AMP diskontinuirana nakon 24h od operacije u 6% slučajeva, odnosno više od 24h nakon operacije produžavana je kod 87% operisanih pacijenata. 13 pacijenata nije primilo AMP, od čega je samo jedan pacijent kasnije razvio IOM. Od ukupno 45 pacijenata koji su posle operacije artroplastike razvili IOM, AMP je kao pojedinačna doza data u 2%, kod 7% je prekinuta AMP nakon 24h, a u 91% pacijenata koji su razvili IOM AMP je produžavana duže od 24h nakon operacije. Prosečno produžavanje AMP u danima nakon totalnih artroplastika bilo je značajno veće kod pacijenata koju su razvili IOM nakon operacije (8,7 dana vs. 6,8 dana). U odnosu na IOM nakon totalnih artroplastika kuka, razlika nije zapažena u našoj studiji u odnosu na prosečno produžavanje AMP (8,5 dana vs. 7,3 dana), dok kod pacijenata sa IOM nakon totalnih artroplastika kolena, AMP produžavana prosečno značajno više (9,1 dan vs. 5,7 dana). Nažalost ne može se reći da su rezultati ove studije u skladu sa svim navedenim preporukama za antimikrobnu profilaksu, na svetskom nivou (WHO – Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, second edition, 2018; Berriós-Torres i sar, 2017; Hansen i sar, 2014; Zweigner i sar, 2013.), jer je AMP administrirana u okviru 60 minuta pre incizije u ovoj studiji u malom procentu, i značajno velikom procentu nakon artroplastika i kuka i kolena produžavana duže od 24h. Takođe, podaci ove studije nisu u skladu sa preporukama, jer je

prosečno produžavanje u danima iznosilo od 3,5 do 9,1 dan i to značajno duže je davana AMP 2-7 i 7 i više dana pacijentima koji su razvili infekciju operativnog mesta nakon operacije.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Vuk Marusic, Ljiljana Markovic-Denic, Olivera Djuric, Andja Cirkovic, Vladimir Nikolic, Emilija Dubljanin-Raspopovic and Marko Kadija. **Incidence and Risk Factors of 30-Day Surgical Site Infection after Primary Total Joint Arthroplasty in a Middle-Income Country: A Single-Center Experience.** Int J Environ Res Public Health. 2021;18(3):863. doi: 10.3390/ijerph18030863.*

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon primarno čistih ortoprdskih hirurških zahvata“ dr Vuka Marušića, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju raktora rizika za nastanak infekcija operativnog mesta nakon primarno čistih ortopedskih hirurških procedura, odnosno nakon artroplastika kuka i kolena u našoj sredini. Takođe, naučni doprinos se ogleda i u sagledavanju incidencije infekcija operativnog mesta, distribucije prouzrokovača infekcija operativnog mesta i njihove rezistencije na antibiotike, primenjene antimikrobne profilakse i kvaliteta života pacijenata sa i bez infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka i kolena.

Kumulativna incidencija i stope incidencije infekcija operativnog mesta registrovane nakon artroplastika kuka i kolena nešto su više u odnosu na druge zemlje sveta. Dobijeni nezavisni faktori rizika za nastanak infekcija operativnog mesta, kao i kompozitni skorovi koji su pokazani kao nezavisni prediktori za nastanak infekcija operativnog mesta nakon artroplastika kuka, ali i ne i nakon artroplastika kolena, u skladu su sa do sada objavljenim literaturnim podacima. Ovakvo sagledavanje faktora rizika za nastanak infekcija operativnog mesta, kao i prouzrokovača infekcija operativnog mesta, njihove rezistencije na određene antimikrobne lekove, i način davanja antimikrobne profilakse, omogućiće bolju i adekvatniju, odnosno seobuhvatniju implementaciju mera prevencije i kontrole bolničkih infekcija na odeljenjima ortopedije, što u budućnosti značajno može uticati na trend smanjenja incidencija infekcija operativnih mesta nakon artroplastika kuka i kolena i poboljšanje kvaliteta života operisanih pacijenata

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio adekvatan, primenjeni metod savremen, dobro i pažljivo izabran. Svi navedeni rezultati su pregledno, jasno i sistematično prikazani i diskutovani. Iz prikazanih rezultata izvedeni su precizni i 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 Vuka Marušića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 2.7.2021. god.

Članovi Komisije:

Prof. dr Marko Kadija

Prof. dr Dragana Protić

Prof. dr Vesna Šuljagić

Mentor:

Prof. dr Ljiljana Marković-Denić
