

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA

UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-DM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Insulinska rezistencija i parametri inflamatornog odgovora tokom abdominalnih hirurških intervencija”

Kandidata dr Dušana Micića, zaposlenog u Klinici za bolesti digestivnog sistema, Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor doktorske disertacije je Akademik prof. dr Nebojša Lalić, a komentor je Prof. dr Vladimir Đukić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Ana Šijački, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandra Jotić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Zoran Hajduković, 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 doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Dušana Micića napisana je na ukupno 131 strana i podeljena je na sledećih 7 poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 23 tabele i 63 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** je definisano šta je to hirurški stres i kako on dovodi do aktivacije metaboličkog i inflamatornog odgovora koji ima zaštitnu ulogu u prvim stanjima nakon stresa a u slučaju prekomernog ispoljavanja ovih zaštitnih mehanizama dovodi do poremećaja glikoregulacije, insulinske rezistencije i veće šanse za nastanak postoperativnih komplikacija. Detaljno je opisan odgovor hormona stresa u perioperativnom periodu i njihov uticaj na postoperativni oporavak. Ukazano je na značaj preoperativnog gladovanja, na povećani katabolizam i inflamaciju kao i na aktivaciju kaskade citokina koji utiče na brzinu postoperativnog oporavka. U uvodnom delu autor se osvrnuo na najčešće abdominalne operacije i odgovor na stres, detaljno opisujući prednosti i nedostatke laparoskopskih u odnosu na otvorene abdominalne operacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja insulinske rezistencije, glikemije, insulinemije i zapaljenskih i proinflamatornih parametara u odnosu na tri grupe ispitanika i to jedna grupa koja je operativno lečena otvorenom (klasičnom) holecistektomijom, druga grupa koja je operativno lečena laparoskopskom (minimalno invazivnom) holecistektomijom i treća grupa koja je operativno lečena otvorenom rekonstrukcijom preponske kile.

U poglavlju **materijal i metode** navedeno je da se radi o studiji koja je dizajnirana kao prospektivna. Izvedena je na pacijentima Klinike za urgentnu hirurgiju Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije. Grupa ispitanika broji 192 bolesnika koji su podeljeni u tri grupe. Prvu grupu sačinjavaju pacijenti kod kojih je učinjena klasična (otvorena) holecistektomija, u drugoj grupi su pacijenti kod kojih je učinjena laparoskopska holecistektomija i u trećoj ispitivanoj grupi su pacijenti kod kojih je učinjena otvorena rekonstrukcija preponske kile. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključivanja u studiju. U studijsku grupu ušli su pacijenti starosti preko 18 godina, koji nisu imali sistemska ni maligna oboljenja.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati koji su prikazani u tabelama i grafikonima uz odgovarajući opis svakog od dobijenih rezultata.

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 217 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Osnovne karakteristike ispitivane populacije su pokazale homogenost uzorka po svim antropometrijskim i baznim biohemijskim parametrima. Uočena je značajna razlika u vrednostima glukoze tokom vremena u podgrupama sa laparoskopskom i otvorenom holecistektomijom uz značajnije povećanje glukoze prvog postoperativnog dana u grupi sa otvorenom holecistektomijom. Isti trend je uočen kod određivanja nivoa insulina sa takođe značajno većom vrednosti prvog postoperativnog dana u podgrupi sa otvorenom holecistektomijom. Očekivano, indeks HOMA-IR je u grupi sa otvorenom holecistektomijom bio veći prvog postoperativnog dana. Parametar inflamacije CRP se u obe podgrupe povećao kroz vreme, sa značajno većom vrednošću u podgrupi sa otvorenom holecistektomijom. Poredeći inflamatorni i metabolički odgovor nakon otvorene holecistektomije i otvorene rekonstrukcije preponske kile zapaženo je da je glikemija trećeg postoperativnog dana bila veća u podgrupi sa otvorenom holecistektomijom, dok nije bilo razlike u vrednostim insulina i HOMA-IR između ove dve podgrupe. CRP je bio značajno veći u svim tačkama merenja u podgrupi sa otvorenom holecistektomijom u poređenju sa otvorenom operacijom preponske kile. Procenjujući promene parametara inflamacije u podgrupama sa laparoskopskom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom kile zapaženo je povećanje TNF- α prvog i trećeg postoperativnog dana u obe podgrupe. Vrednosti IL-6 su bile veće prvog postoperativnog u grupi sa otvorenom rekonstrukcijom preponske kile u odnosu na laparsokopsku holecistektomiju a nađena je i korelacija između IL-6 i HOMA-IR prvog postoperativnog dana u podgrupi sa otvorenom rekonstrukcijom kile. U grupi koja je obuhvatala pacijente sa simptomatskim holecistitisom kod kojih je urađena laparoskopaska holecistektomija preoperativno su određene vrednosti odnosa neutrofila i limfocita (NLR) u cilju razlikovanja jednostavnog i teškog holecistitisa. Pacijenti su podeljeni u dve podgrupe prema težini bolesti. U grupi sa jedostavnim holecistitisom nađen je sniženi broj limfocita i niže vrednosti CRP. U grupi sa teškim holecistitisom i višim NLR HOMA-IR je bio povećan prvog postoperativnog dana kao i vrednost CRP-a. Nađena je korelacija između preoperativne vrednosti NLR i HOMA-IR prvog postoperativnoga dana i

između NLR i CRP-a prvog postoperativnog dana. Korelacija je postojala i između preoperativnog NLR i težine akutnog holecistitisa.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U ovoj studiji je ispitivan metabolički i inflamatorni odgovor nakon laparoskopske i otvorene holecistektomije i pokazano je da je laparoskopska holecistektomija praćena manjom aktivacijom inflamatornih parametara i manjim metaboličkim odgovorom u odnosu na otvorenu holecistektomiju. U dosadašnjim studijama drugih istraživača pokazano je da prenaplašeni metabolički odgovor sa insulinskom rezistencijom kao predstavnikom, može da bude štetan i da dovede do postoperativnih komplikacija i produženog postoperativnog oporavka. Insulinska rezistencija se javlja tokom hirurškog stresa zbog povećane glukoneogeneze, povišenih koncentracija masnih kiselina i smanjenog unosa glukoze u mišiće (Ljungqvist O. i sar., 2010; Sato H. i sar., 2010). U ovom istraživanju, povećanje insulina je primećeno prvog i trećeg postoperativnog dana u grupi sa otvorenom holecistektomijom i otvorenom rekonstrukcijom preponske kile što je u skladu sa prethodnim istraživanjima koja su potvrdila da veće oštećenje tkiva kod otvorenih operativnih metoda predstavlja jači podsticaj za metabolički i inflamatorni odgovor (Luo K. i sar., 2003). CRP koji se rutinski određuje u kliničkoj praksi se pokazao kao koristan marker u praćenju sistemskog inflamatornog odgovora. U literaturi se susreću različiti rezultati vezani za postoperativni nivo CRP-a (Watt D.G. i sar., 2015; Kohli R. i sar., 2014). U ovoj studiji se CRP značajno povećao u podgrupama sa otvorenim metodama u odnosu na laparoskopske procedure. I dalje ostaje nejasno da li preoperativni nivo CRP može da prediktuje kliničku prognozu kod starijih pacijenata (Byung-Gun K. i sar., 2016). Drugi važan marker zapaljenja IL-6 sam ili u kombinaciji sa CRP se povećava neposredno posle hirurške traume i potentniji je marker zapaljenja od CRP-a. Neuspeh u smanjenju CRP-a u roku od 48 sati od operacije praćen je većim porastom IL-6 i ukazuje na veći rizik za postoperativne komplikacije (Pinato D.J. i sar., 2013). Neki autori savetuju da se CRP koristi za skrining infekcija kod pacijenata visokog rizika, a da se rutinsko preoperativno određivanje CRP-a ne preporučuje kao ni prva tri dana postoperativno kod elektivnih hirurških pacijenata jer hirurška trauma utiče na realnost rezultata (Cole D. i sar., 2008). Interleukini kao glavni posrednici odgovora akutne faze

imaju niže vrednosti u grupi laparoskopski operisanih pacijenata u odnosu na pacijente operisane otvorenom metodom (Vittimberga F.J. i sar., 1998). U ovoj studiji nivo IL-6 je bio veći kod pacijenata koji su bili podvrgnuti otvorenoj operaciji preponske kile. Nivoi IL-6 su u korelaciji sa oštećenjem tkiva i trajanjem operacije (Kim T.K. i sar., 2010). Neki autori su pokazali da je koncentracija IL-6 bila manja kod minimalno invazivnih u poređenju sa otvorenim procedurama za 50% (Haq Z. i sar., 2004; Naqvi S.H.E. i sar., 2017). Prethodne studije su takođe pokazale da je kinetika TNF- α i IL-6 prilično slična odnosno da su najviše vrednosti oba citokina zabeležene 24 sata nakon operacije i normalizovane nakon sedam dana. Isti trend kretanja nivoa TNF- α i IL-6 je prikazan u ovoj studiji. Broj belih krvnih zrnaca je dobar pokazatelj upale, a podtipovi belih krvnih zrnaca prate različite inflamatorne reakcije tela. Odnos neutrofila i limfocita omogućava opredeljivanje između jednostvanog i teškog akutnog holecistitisa (Beliaev A.M. i sar., 2017; Kang H.S. i sar., 2017). Autor je u ovoj studiji kao graničnu vrednost za NLR definisao 4,17 u cilju razdvajanja jednostvanog i teškog holecistitisa. Grupa sa teškim holecistitisom je imala veći CRP, veće vrednosti leukocita i neutrofiliju u odnosu na grupu sa jednostvanim holecistitisom. Ovi nalazi su uporedivi sa rezultatima Beliaev-a i saradnika (Beliaev A.M. i sar., 2017). Odnos NLR može da bude i klinički indikator insulinske rezistencije (Lou M. i sar., 2015). U ovoj studiji je takođe nađena pozitivna korelacija između NLR i HOMA-IR prvog dana nakon operacije.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Dušan Micić, Nebojša Lalić, Vladimir Djukić, Sanja Stanković, Goran Trajković, Branislav Oluić, Snežana Polovina. **Influence of IL-6, TNF- α and hs-CRP on insulin sensitivity in patients after laparoscopic cholecystectomy or open hernia repair.** Journal of Medical Biochemistry 2017;36. DOI:10.1515/jomb-2017-0043

Dušan Micić, Sanja Stanković, Nebojša Lalić, Vladimir Đukić, Snežana Polovina. **Prognostic value of preoperative neutrophil-to lymphocyte ratio for prediction of severe cholecystitis.** Journal of Medical Biochemistry 2018;37. DOI:10.1515/jomb-2017-0063

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija: “Insulinska rezistencija i parametri inflamatornog odgovora tokom abdominalnih hirurških intervencija” dr Dušana Micića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju mehanizma metaboličkog i inflamatornog odgovora na hirurški stres. Pokazano je da minimalno invazivne hirurške procedure izazivaju slabiji i kraći inflamatorni odgovor ali i manju metaboličku reakciju. Preoperativnim određivanjem glukoze i insulina mogu da se prepoznaju pacijenti sa insulinskom rezistencijom koji imaju veći rizik za razvijanje jačeg i dugotrajnijeg odgovora posle operacije. Insulinska rezistencija je manjeg stepena i kraćeg trajanja posle laparoskopskih u odnosu na otvorene procedure što obezbeđuje manji rizik od nastanka perioperativnih komplikacija i kraći postoperativni oporavak. Interleukini TNF- α i IL-6 su uz CRP pokazatelji intenziteta inflamatornog odgovora i njihovo povećanje je u korelaciji sa stepenom insulinske rezistencije, te određivanje indeksa HOMA-IR posredno može da ukaže i na stepen inflamatornog odgovora. U radu je istaknut značaj izračunavanja odnosa neutrofila i limfocita kao snažnog prediktora teških oblika holecistitisa.

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 kraju disertacije priložen je spisak literature koji sadrži 217 radova koji se odnose na predmet ispitivanja ove disertacije. Navedena literatura je savremena i aktuelna za temu istraživanja u ovoj disertaciji.

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 Dušana Micića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.03.2018

Članovi Komisije:

Prof. dr Ana Šijački

Prof. dr Aleksandra Jotić

Prof dr. Zoran Hajduković

Mentor:

Akademik Prof. dr Nebojša Lalić

Komentor:

Prof. dr Vladimir Đukić
