

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 24.06.2019. godine, broj 9700/04 imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„ Značaj POSSUM skora i ranih pokazatelja periferne perfuzije za predviđanje postoperativnih komplikacija u hirurgiji digestivnog sistema“**

Kandidata mr dr Jelene Veličković, zaposlene u Centru za anesteziologiju sa reanimatologijom Kliničkog centra Srbije, pri Klinici za digestivnu hirurgiju – Prvoj hirurškoj klinici, kao lekar specijalista anesteziologije sa reanimatologijom.

Mentor je prof.dr Vesna Bumbaširević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc.dr Ivan Palibrk, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
2. Prof.dr Aleksandar Simić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
3. Doc.dr Bojan Jovanović, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu
4. Doc.dr Giacomo Grasselli, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Milanu, Italija
5. Doc.dr Giacomo Bellani, docent Medicinskog fakulteta, Univerziteta Milano-Bicocca, Monza, Italija

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 dr Jelene Veličković napisana je na 149 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 51 tabela i 32 slike. Disertacija sadrži i sažetak na srpskom i engleskom jeziku, podatke o komisiji i biografiju kandidata. Napisana je na engleskom jeziku.

U **uvodu** je predstavljen problem postoperativnih komplikacija sa posebnim akcentom na aktuelnost ove problematike. Izneta je epidemiologija, definicija i klasifikacija komplikacija sa osvrtom na dve savremene skale za gradiranje komplikacija – Clavien-Dindo klasifikaciju i Comprehensive Complication Index (CCI). Značaj postoperativnih komplikacija u hirurgiji digestivnog sistema ogleda se u njihovoj velikoj učestalosti, uticaju na dužinu hospitalizacije i troškove lečenja, kao i na dugoročne ishode poput preživljavanja i kvaliteta života nakon završetka bolničkog lečenja. Ukazano je na odsustvo uniformnosti u savremenoj literaturi u pogledu definisanja i ocene težine komplikacija.

Prikazane su specifičnosti splahnjične cirkulacije i značaj koji promene u gastrointestinalnoj perfuziji tokom abdominalnih operacija mogu imati za pojavu komplikacija. Obrazložen je termin „visoko-rizični“ bolesnik a zatim su iznete aktuelne skale i skorovi za procenu rizika za postoperativni morbiditet i mortalitet. Procena rizika je predstavljena u tri odeljka, grupišući postupke za evaluaciju rizika na osnovu vremena procene (preoperativno, intraoperativno, postoperativno). Izneta je evaluacija pojedinih skorova na osnovu dosadašnjih iskustava sa njihovom primenom u digestivnoj hirurgiji. Detaljno je objašnjen POSSUM skor, jedan od najčešće korišćenih scoring sistema, koji u proceni rizika za morbiditet i mortalitet uzima u obzir informacije iz preoperativnog i intraoperativnog perioda. Osim u proceni rizika za komplikacije, skor se primenjuje i u poređenju rezultata hirurškog lečenja između pojedinaca i ustanova. Navedeno je da skor do sada nije validiran u našoj populaciji koja se podvrgava abdominalnoj hirurgiji. U završnom delu uvoda dat je prikaz pokazatelja periferne perfuzije (vreme kapilarnog punjenja, temperaturni gradijenti, serumski laktat, veno-arterijska razlika parcijalnog pritiska ugljen dioksida) koji bi na osnovu dosadašnjih saznanja mogli imati uticaja na pojavu postoperativnih komplikacija.

**Ciljevi rada** su precizno definisani.

1. Ispitati učestalost i karakteristike intrahospitalnih postoperativnih komplikacija kod visoko rizičnih bolesnika nakon velike abdominalne hirurgije, i utvrditi njihov uticaj na dužinu boravka u JIL, postoperativnu dužinu hospitalizacije i funkcionalni kapacitet bolesnika na otpustu iz bolnice.
2. Proceniti i uporediti Clavien-Dindo klasifikaciju komplikacija i Comprehensive Complication Index za evaluaciju postoperativnog morbiditeta i mortaliteta i funkcionalne aktivnosti na otpustu iz bolnice
3. Analizirati prediktivne karakteristike POSSUM skora za komplikacije i mortalitet nakon major hirurgije digestivnog sistema
4. Ispitati klinički značaj ranih pokazatelja periferne perfuzije za pojavu teških komplikacija nakon velike abdominalne hirurgije
5. Kreirati novi model za predviđanje komplikacija nakon abdominalne hirurgije na osnovu preoperativnih, intraoperativnih i ranih postoperativnih faktora rizika i eveluirati njegove prediktivne karakteristike

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je klinički rad i praćenje bolesnika navedeno na Klinici za digestivnu hirurgiju-Prvoj hirurškoj klinici Kliničkog centra Srbije, nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta u Beogradu. Opsežna statistička analiza izvedena je u saradnji sa Univerzitetom GeogiaTech, Atlanta, Georgia, USA. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Jasno su navedeni uključujući i isključujući kriterijumi. Sve varijable koje su analizirane su precizno definisane, kao i protokol istraživanja i praćenja bolesnika. Izneti su metodologija korišćena pri validaciji POSSUM skora za predviđanje postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Opširno i jasno je prezentovana metodologija upotrebljena za kreiranje novog prediktivnog modela za predikciju komplikacija na osnovu preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih faktora rizika, kao i način validacije novog skora. Metode statističke analize su savremene i detaljno su prikazane.

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

**Diskusija** je napisana pregledno, po odeljcima, 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 299 referenci.

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

Rezultati studije su prikazani u 6 odeljaka. U prvom odeljku prikazane su demografske i kliničke karakteristike ispitivane kohorte koju je činilo 206 bolesnika podvrgnutih major ili major + abdominalnoj operaciji. Većina bolesnika je operisana zbog maligne bolesti (188; 91.3%) i imala bar jedan komorbiditet (154; 74.7%). Prikazano je da se bar jedna postoperativna komplikacija javila kod 125 (60.7%) bolesnika i sistematično su navedene sve komplikacije koje su registrovane u postoperativnom periodu. Među njima su najčešće bile infektivne (16.9%), kardiovaskularne (16.0%) i plućne komplikacije (15.2%). Pokazano je da su se komplikacije značajno češće javljale kod bolesnika sa nižim preoperativnim vrednostima hemoglobina i albumina, dijabetesom i hroničnom kortikosteroidnom terapijom, kao i većom preoperativnom dužinom hospitalizacije. Takođe, komplikacije su bile češće nakon multiorganske resekcije, duže operacije, kao i kod bolesnika koji nisu intraoperativno grejani i koji su dobili veći volumen intravenskih tečnosti. Ukazano je da su svi parametri dužine hospitalizacije (dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja, postoperativna i ukupna hospitalizacija) bili značajno duži kod bolesnika sa komplikovanim postoperativnim tokom.

U drugom odeljku prikazana je distribucija postoperativnih komplikacija prema težini gradiranoj na osnovu Clavien-Dindo klasifikacije (CDC) i Comprehensive Complication Index-a (CCI). Pokazana je veoma visoka korelacija između ove dve skale ( $r = 0.969$ ), kao i obe skale sa brojem komplikacija. Predstavljena je značajno snažnija korelacija nekih parametara hospitalizacije (dužina boravka u JIL, prolongirana hospitalizacija) sa CCI u odnosu na CDC, kao i značajno niža funkcionalna aktivnost na otpustu iz bolnice sa rastućim vrednostima CCI i CDC.

Treći odeljak prikazuje validaciju POSSUM i P-POSSUM skora. Predviđeni morbiditet za celu kohortu na osnovu POSSUM skora bio je 56.6%, dok je mortalitet predviđen POSSUM skorom bio 17.7% a P-POSSUM skorom 7.2%. Prikazana je slaba kalibracija POSSUM skora za predviđanje postoperativnih komplikacija i značajno precenjivanje mortaliteta ovim skorom jer je odnos aktuelnog prema očekivanom mortalitetu bio 0.38. U odnosu na POSSUM skor, P-POSSUM skor je pokazao znatno bolje prediktivne karakteristike za mortalitet jer je odnos aktuelnog prema očekivanom mortalitetu bio 0.93, a kalibracija zadovoljavajuća. Analizom ROC krivulje, prikazana je razumno dobra diskriminacija oba skora u predviđanju mortaliteta.

U četvrtom odeljku analiziran je klinički značaj pokazatelja periferne perfuzije u neposrednom postoperativnom periodu za predviđanje teško komplikovanog postoperativnog toka izraženog vrednošću  $CCI > 50$ . Multivarijantna analiza parametara zabeleženih odmah po prijemu u JIL, nakon 12 sati i nakon 24 sata, pokazala je da su nezavisni prediktori teških komplikacija: vreme kapilarnog punjenja, razlika centralne i periferne temperature i  $\Delta pCO_2/C_{a-v}O_2$  na prijemu u JIL, serumski laktat i bazni eksces nakon 12 sati.

Peti odeljak se odnosi na kreiranje modela za predviđanje komplikacija nakon velike abdominalne operacije. Nakon izdvajanja varijabli iz preoperativnog, intraoperativnog i postoperativnog perioda koje su se značajno razlikovale kod bolesnika sa i bez komplikacija i provere njihove međusobne korelacije, primenjeni su savremeni statistički algoritmi u cilju selekcije definitivnih prediktora. Prikazan je finalni model za predviđanje postoperativnih komplikacija koji uključuje 7 prediktora: dijabetes, multiorgansku resekciju, bazni eksces i srčanu frekvenciju na prijemu u JIL, srčanu frekvenciju nakon 12 sati od prijema u JIL, koncentraciju albumina nakon 24 sata i primenu transfuzije unutar 24 sata od operacije. Osim modela sa originalnim regresionim koeficijentima, predstavljen je i pojednostavljen model sa regresionim koeficijentima zaokruženim na najbližu decimalu ili celi broj.

U završnom delu rezultata prikazana je validacija modela na novoj kohorti bolesnika selektovanih na isti način u drugom vremenskom periodu. Prikazane su odlične prediktivne karakteristike i originalnog modela i onog sa zaokruženim koeficijentima, jer je senzitivnost bila 91.9%, specifičnost 78.3% a pozitivna prediktivna vrednost 87.2%. Diskriminacija originalnog modela merena površinom ispod ROC krivulje bila je 0.913 dok je za pojednostavljeni model iznosila 0.909.

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

Rezultati ove studije pokazali su da je mortalitet nakon velike abdominalne hirurgije kod visoko rizičnih bolesnika iznosio 6.8% što je ,očekivano, više nego što je prikazano u velikim multicentričnim opservacionim studijama. Iako je EUSOS studija (Pearse 2012) pokazala da je ukupni mortalitet nakon elektivne nesrčane hirurgije u Evropi 4%, podaci koji se odnose na gastrointestinalnu i hepatobilijarnu hirurgiju su u opsegu od 5% do 6.9%, što je u skladu sa rezultatima prikazanim u ovoj tezi. Ukupna učestalost komplikacija u ovoj studiji od 60.7%, naizgled visoka u odnosu na onu koja se uobičajeno prikazuje u literaturi (Jakobson 2014, Martos-Benitez 2016), treba da bude tumačena u kontekstu specifičnosti ispitivane kohorte (visoko rizični bolesnici, major hirurgija) i preciznog definisanja komplikacija prema

navedenim kriterijumima. U skladu sa mnogim ranijim studijama (Nederlof 2016), infektivne komplikacije su prednjačile. Dužina hospitalizacije i dužina boravka u JIL bile su značajno veće kod bolesnika sa komplikacijama, što je u saglasnosti sa rezultatima prethodnih studija (Galata 2018, Bateni 2016), ali su u disertaciji navedene i manjkavosti dužine hospitalizacije kao objektivnog pokazatelja ishoda hirurškog lečenja.

U ovoj studiji pokazana je visoka korelacija između dve skale za kvantifikovanje težine komplikacija (CDC i CCI), kao i jača korelacija CCI sa svim parametrima dužine hospitalizacije kako je već pokazano od strane nekoliko autora (Staiger 2018, Kim 2018). Studija Claviena i saradnika iz 2017.godine ocenjujući vrednost CCI u poređenju sa standardnom CD klasifikacijom, pokazala je da CD stepen raste sa brojem komplikacija. U ovoj doktorskoj tezi pokazana je značajno jača korelacija CCI sa brojem komplikacija u odnosu na CDC, što je bitno imajući u vidu da broj komplikacija utiče ne samo na bezbednost i zadovoljstvo pacijenata lečenjem, već i na ukupne troškove. Legner sa saradnicima u svom radu iz 2009.godine ukazao je da postoperativne komplikacije utiču na mesto otpusta bolesnika nakon velike abdominalne operacije. U ovoj tezi pokazano je da postoji čvrsta povezanost između CDC i CCI sa funkcionalnom aktivnošću bolesnika na otpustu iz bolnice.

U ovom istraživanju, koje je predstavljalo prvu validaciju POSSUM skora za abdominalnu hirurgiju u Srbiji, pokazane su njegove suboptimalne karakteristike za predviđanje postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Sistematska analiza Richardsa i saradnika (2010) pokazala je značajno variranje u odnosu aktuelnog prema očekivanom morbiditetu (O:E odnos) nakon kolorektalne hirurgije za POSSUM skor i srodne modele. Kada je u pitanju predviđanje mortaliteta nakon operacije, ova doktorska disertacija je pokazala da i POSSUM i P-POSSUM skor imaju prihvatljivu diskriminacionu sposobnost (AUC 0.744 i 0.739). Za razliku od POSSUM skora sa neprihvatljivo velikim precenjivanjem mortaliteta (O:E odnos 0.35) i lošom kalibracijom, P-POSSUM skor je pokazao dobre prediktivne karakteristike za mortalitet (O:E odnos 0.93). Wang i saradnici u sistematskoj analizi iz 2013.godine ukazali su na značajno precenjivanje mortaliteta POSSUM skorom (O:E 0.35) i potcenjivanje primenom P-POSSUM skora (O:E 1.39) kod bolesnika sa resekcijom pankreasa. Ova doktorska teza zaključuje da se i pored manjkavosti u proceni individualnog rizika, P-POSSUM skor može primenjivati za komparativnu analizu mortaliteta nakon velike abdominalne hirurgije.

Kada je u pitanju deo istraživanja koji se odnosi na perifernu perfuziju, glavni nalaz ove studije je da su poremećaji periferne perfuzije koji se detektuju rano nakon operacije izraženiji kod bolesnika kod kojih će se kasnije razviti komplikovaniji postoperativni tok. Iako su protokoli perioperativne hemodinamske optimizacije pokazali efikasnost u smanjenju učestalosti komplikacija i dužine hospitalizacije (Pearse, 2005; Donati, 2007), nijedna studija do danas nije evaluirala neki specifičan algoritam usmeren ka optimizaciji periferne perfuzije. Brojne studije su, slično predstavljenoj doktorskoj disertaciji, pokazale nepovoljan uticaj na ishod nenamerne intraoperativne hipotermije (Kaplan,2001; Yi, 2017), odloženog kapilarnog punjenja (Brunauer, 2016), povećane veno-arterijske razlike parcijalnog pritiska ugljen dioksida (Futier, 2010) i serumskog laktata (Creagh-Brown,2016; Meregali, 2004). Rezultati ove studije pokazuju da je poremećaje periferne perfuzije koji su multivarijantnom analizom identifikovani kao nezavisni prediktori teških komplikacija moguće detektovati rano nakon operacije (po prijemu u JIL). Tako oni mogu biti od značajne pomoći u evaluaciji hemodinamskog statusa i daljeg zbrinjavanja pacijenata.

Za razliku od većine prethodno predloženih skorova za procenu rizika za komplikacije (Copeland,1991; Sutton, 2002; Lee, 1999; Canet,2010) koji se baziraju na preoperativnim karakteristikama pacijenata i faktorima rizika vezanim za operaciju, u ovoj studiji predložen je model za predikciju rizika za komplikacije koji osim ovih uključuje i rane postoperativne faktore rizika. Osim toga, suprotno ranijim skorovima koji su kreirani primenom standardnih regresionih metoda, novi predloženi model izveden je primenom moderne metodologije, penalizovane Lasso regresije (Tibshirani,1996). Jedini preoperativni prediktor u sastavu prediktivnog modela je dijabetes melitus koji je u mnogim prethodnim istraživanjima označen kao značajan faktor koji determiniše ishod hirurgije (Yap, 2016; Axelrod, 2002). Najveći doprinos ukupnom riziku za komplikacije u ovoj studiji pokazala je multiorganska resekcija kao intraoperativni faktor rizika. Povezanost multiorganske resekcije sa komplikacijama je analizirana u mnogim studijama koje su postavile pitanje njihove svrsishodnosti zbog rizika koji nose. Retrospektivna studija Martina sa saradnicima (2002) je pokazala da je resekcija dva ili više organa nakon totalne gastrektomije jedini nezavisni prediktor morbiditeta nakon totalne gastrektomije. Multivisceralne resekcije nakon kompleksnih operacija jetre i pankreasa su prema podacima iz literature posebno opterećene komplikacijama (McKay, 2008). Svi ostali prediktori komplikacija u sastavu modela koji je iznet u ovoj doktorskoj disertaciji detektovani su u različitim fazama postoperativnog perioda. Tahikardija, kako na prijemu u JIL, tako i 12 sati nakon toga izdvojena je kao jedan

od faktora rizika. Iako se pojava tahikardije u ranom postoperativnom periodu obično smatra benignim i prolaznim poremećajem, pokazano je da je ona udružena sa ozbiljnim neželjenim događajima nakon nesrčane hirurgije, poput plućne embolije ili ishemije miokarda (Sigmund, 2016). Metabolička acidoza sa smanjenim baznim ekscesom je najčešći poremećaj acido-bazne ravnoteže nakon prijema u JIL posle abdominalne hirurgije (Gilani, 2014) U ovoj studiji je bazni eksces na prijemu u JIL selektovan Lasso regresijom u finalni model jer je na taj način poboljšana njegova prediktivna sposobnost. Eng sa saradnicima (2017) je takođe potvrdio prediktivnu vrednost baznog ekscesa za komplikacije nakon citoreduktivne procedure sa hipertermnom intraperitonealnom hemioterapijom. Koncentracija albumina u serumu nakon 24 sata od operacije se pokazala snažno prediktivnom za komplikacije u ovoj studiji. To je u skladu sa nalazima drugih autora. Labgaa i sar. (2017) su pokazali da je postoperativno smanjenje koncentracije albumina za  $>10\text{g/l}$  bilo udruženo sa trostrukim porastom rizika za komplikacije, dok je Wang (2018) utvrdio da je rana postoperativna hipoalbuminemija jedini nezavisni prediktor komplikacija nakon onkološke kolorektalne hirurgije. Ovi autori su saglasni da je pad albumina pokazatelj hirurškog stresa, te da se u skladu sa rezultatima randomizovanih studija postoperativna hipoalbuminemija ne može korigovati infuzijama albumina (Golub, 1994; Yuan, 2008). Značaj perioperativne primene transfuzije alogene krvi prikazan je i u ovoj doktorskoj disertaciji. U nedavno objavljenom radu koji potiče iz centra u kome je izvedena i ova studija pokazano je da iako transfuzija alogene krvi nije imala uticaj na ukupno preživljavanje operisanih od karcinoma jednjaka, bila je udružena sa pojavom major komplikacija (Veličković, 2019) Slično rezultatima prikazanim u ovoj tezi, Lan sa saradnicima (2018), Xue (2016) i Reeh (2017) ukazuju na povezanost transfuzije krvi sa postoperativnim ishodom nakon velike abdominalne hirurgije.

Izračunata verovatnoća za pojavu komplikacija na osnovu ovog modela snažno korelira sa CCI, a kako se u modelu nalaze i rani postoperativni prediktori kliničari imaju više informacija na osnovu kojih mogu planirati postoperativne strategije i proces lečenja. U cilju veće pouzdanosti, model je validiran u nezavisnoj kohorti bolesnika i pokazao je odlične prediktivne karakteristike.

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

Veličković J, Palibrk I, Miličić B, Veličković D, Jovanović B, Rakić G, Petrović M, Bumbaširević V. The association of early postoperative lactate levels with morbidity after major abdominal surgery. *Bosn J Bas Med Sci* 2019; 19(1): 72–80



## **E) ZAKLJUČAK (Obrazloženje naučnog doprinosa disertacije)**

Doktorska disertacija „**Značaj POSSUM skora i ranih pokazatelja periferne perfuzije za predviđanje komplikacija u hirurgiji digestivnog sistema**“ dr Jelene Veličković predstavlja originalni naučni doprinos u sveobuhvatnom sagledavanju problema postoperativnih komplikacija nakon digestivne hirurgije. Ovim istraživanjem je utvrđeno je CCI skala pogodan metod za prikazivanje težine komplikacija kod visoko-rizičnih bolesnika, te da je posebno pogodna u kliničkoj analizi morbiditeta kod bolesnika kod kojih se javljaju multiple komplikacije. Studijom je prvi put u našoj populaciji validiran POSSUM skor i utvrđeno je da on ima suboptimalne karakteristike u predviđanju postoperativnog morbiditeta i mortaliteta nakon velike abdominalne hirurgije, te se njegova primena u individualnoj proceni rizika i evaluaciji rezultata hirurškog rada ne može savetovati. Ukazano je da rani poremećaj periferne perfuzije ima značajnu ulogu u identifikaciji bolesnika sa teško komplikovanim postoperativnim tokom. Originalni doprinos ove doktorske teze je i kreiranje novog prediktivnog modela savremenom statističkom metodologijom baziranog na preoperativnim, intraoperativnim i postoperativnim faktorima rizika za komplikacije nakon major digestivne hirurgije. Eksterna validacija kojom su utvđene odlične prediktivne karakteristike novog modela omogućava primenu u određivanju verovatnoće za pojavu komplikacija čime se stvaraju mogućnosti za planiranje resursa i utvrđivanje plana lečenja.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili jasno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, 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 Jelene Veličković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 03.07. 2019.

Članovi Komisije:

Mentor:

Doc.dr Ivan Palibrk

Prof.dr Vesna Bumbaširević

---

---

Prof.dr Aleksandar Simić

---

Doc.dr Bojan Jovanović

---

Doc.dr. Giacomo Grasselli

---

Doc.dr Giacomo Bellani

---