

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018. godine, broj 5940/17/BN, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Identifikacija faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i srčanih valvula“**

kandidata dr Bojana Nikolića, zaposlenog u Klinici za kardiohirurgiju, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu.

Mentor je Prof. dr Svetozar Putnik.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniša Pavlović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Dragutin Savić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Saša Sovtić, profesor Medicinskog fakulteta u Prištini

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 Bojana Nikolića napisana je na ukupno 101 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno dvadest osam tabela, pedeset dva grafikona i jedanaest slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to delirijum i postoperativni delirijum, njegova podela i subtipovi, kao i njegova posledica za dalji postoperativni oporavak pacijenta. Navedena je detaljna klasifikacija delirijuma prema etiologiji i prema morfologiji. Na adekvatan način je u potpunosti opisana: istorijat i uvođenje delirijuma u medicinsku terminologiju, diferencijalna dijagnoza delirijuma, patofiziologija delirijuma, faktori rizika koji su značajni za nastanak

postoperativnog delirijuma, klinički mentalni testovi koji se koriste za identifikaciju delirijantnog pacijenta.

Takođe je u kratkim crtama opisana koronarna i valvularna bolest sa uvidom u karakteristike bolesti, etiološkim faktorima, faktorima rizika i načinom lečenja, kao i specifičnosti mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju..

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod grupe bolesnika sa koronarnom i grupe bolesnika sa valvularnom bolešću, kao i ispitivanje o razlici u pojavi postoperativnog delirijuma kod ove dve grupe pacijenata.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da je na Klinici za Kardiohirurgiju KSC urađena prospektivna kohortna studija od 01.01.2015. do kraja godine u kojoj su bile uključene dve grupe bolesnika- grupa bolesnika sa izolovanom koronarnom bolešću i druga grupa sa izolovanim oboljenjem valvula kod kojih se pratio postoperativni tok i pojava postoperativnog delirijuma.

U studiju su uključeni sledeći pacijenti:

Prva grupa- pacijenti sa izolovanom bolešću koronarnih arterija( dijagnoza postavljena na osnovu kliničke slike i selektivne koronarografije ).

Druga grupa- pacijenti sa izolovanom bolešću srčanih valvula( dijagnoza postavljena na osnovu transtorakalnog i transezofagealnog pregleda i selektivne koronarografije ).

Iz studije se isključeni pacijenti sa oboljenjem ushodne aorte( aneurizma ili disekcija ushodne aorte ), pacijenti sa tumorom srca( miksomi ili tumori druge etiologije ), pacijenti koji imaju i bolest koronarnih arterija i valvula( kojima je rađena kombinovana procedura ) i pacijenti kojima rađena hirurška revaskularizacija na kucajućem srcu( bez upotrebe mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju ).

Pacijenti su praćeni preoperativno, intraoperativno i postoperativno.

Delirijum kod pacijenata je dijagnostikovao testom CAM( Confusion Assessment Method).

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 96 reference.

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

U studiju je uključeno 792 pacijenata koji su ispunili kriterijume. U prvoj grupi je bilo 557 a u drugoj 235 pacijenata. Delirijum je dijagnostikovao kod 53 u prvoj grupi, a kod 28 bolesnika u drugoj grupi. Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma su podeljeni tri grupe: preoperativni, intraoperativni i postoperativni.

Preoperativni faktori rizika su:

- pol
- godine
- hipertenzija
- diabetes mellitus
- preoperativna fibrilacija
- neurološka bolest
- hronična opstruktivna bolest pluća
- cerebrovaskularna bolest
- periferna vaskularna bolest
- korišćenje alkohola i opijata
- hronična opstruktivna bolest pluća
- hronična bubrežna insuficijencija
- hiperlipidemija

Intraoperativni faktori rizika:

- dužina operacije
- trajanje kardiopulmonarnog bypassa
- trajanje cirkulatornog aresta
- doza Fentanyla, ml

Postoperativni faktori rizika:

- inotropna potpora
- postoperativna fibrilacija
- trajanje intubacije
- postoperativna transuzija

U ovoj studiji dužina intubacije pacijenata kod obe grupe pacijenata( koronarni i pacijenti sa oboljenjem valvula ) značajno je statistički povezana sa pojavom postoperativnog delirijuma, kao i hronična opstruktivna bolest pluća i diabetes mellitus kod koronarnih pacijenata. Rezultati su u skladu sa nekim do sada objavljenim studijama u svetu. Preoperativni faktori rizika( hronična opstruktivna bolest pluća i diabetes mellitus) mogu biti jedni od značajnih uzročnika produžene postoperativne intubacije, stoga možemo govoriti o njihovom međusobnom povezanosti, kao i o identifikovanju pacijenata sa povećanim rizikom ove postoperativne komplikacije. Interesantno je da dužina trajanje kardiopulmonalnog bypassa i srčanog zastoja nisu statistički značajni uzročnici postoperativnog delirijuma.

Pored statističkih metoda, nad prikupljenim podacima su primenjene i metode mašinskog učenja i automatske obrade podataka (data mining). Upotrebom Weka softvera vršena je klasifikacija medicinskih podataka za pacijente koji su prilikom operaciji imali delirijum ili ne. Kako klasa delirijum može poprimiti vrednosti 1 ili 2, utvrđeno je da se radi o problemu klasifikacije podataka sa dve klase. Na osnovu navedenih dobijenih rezultata može se zaključiti da se i metodama mašinskog učenja potvrđuju početne hipoteze i da se sa visokom tačnošću (92.68%) može izvršiti predikcija da li će pacijent imati delirijum ili ne, a na osnovu njegovih podataka.

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

Incidenca pooperativnog delirijuma kod kardiohirurških pacijenta neke studije povezuju sa vrstom kardiohirurške operacije. Vrsta kardiohirurške procedure (sa ili bez kardiopulmonarnog bypass-a) može imati značajnu ulogu. Kardiopulmonarni baypass (upotreba mašine za ekstrakorpornu cirkulaciju) dovodi do povećanog rizika od tromboembolijskih komplikacija, u kojima je broj embolusa značajniji od njihove veličine. Emboličke komplikacije dovode do povećanog stvaranje neurotransmitera enolase, koja je parametar koji je povišen kod delirijantnih bolesnika.

Uvidom u literaturu najznačajnije studije koje su se bavile temom postoperativnog delirijuma, izdvojene po faktorima rizika su:

Preoperativni faktori rizika:

- Pol - Cryns sa saradnicima je u metaanalizi 18 studija došao do zaključka da žene imaju veći rizik za postoperativni delirijum, dok osobe muškog pola za kognitivnu disfunkciju
- Godine - Kod starijih osoba dolazi do pada cerebralne neurološke transmisije, krvotoka, metabolizma i neuroloških transmitera. Ove biološke promene povećavaju mogućnost za pojavu delirijuma. Postoji razlika između biološke starosti i godina pacijenta. Biološke godine su najviše određene preležanim bolestima i fizičkom stanju i one najviše utiču na reagovanje na opštu anesteziju (Col MG i saradnici)
- Cerebrovaskularna bolest - Osobe sa cerebrovaskularnom bolešću imaju povećan rizik od hipoksije mozga, što dovodi do smanjene sinteze acetilholina, što predstavlja značajan predisponirajući faktor. Kod ovih pacijenata perioperativni stres može dovesti do iluzija, halucinacija i paranoje (Norkiene K i saradnici).

- Dijabetes i renalna insuficijencija - U neposrednom postoperativnom toku može doći do disbalansa elektrolita i tečnosti u organizmu, što dovodi do hiponatrijemije, hipokalijemije, metaboličke alkaloze ili dijabetične ketoacidoze( Szokol JW i saradnici )
- Alkohol i opijati - Delirijum koji je uzrokovan prestankom korišćenja alkohola ili opijata se razvija 12-48 časova nakon operacije i može dovesti do delirium tremensa. Kod alkoholičara sa deficitom tijamina ordiniranje intravenozne glukoze može dovesti do Wernicke-Korsakoff psihoze, koja može biti nedijagnostikovana u postoperativnom periodu kod delirijantnog pacijenta( Roberts B i saradnici )
- Mentalne bolesti - Gustafson sa saradnicima su ispitivali pojavu delirijuma kod osoba kojima je preoperativno dijagnostikovana depresija. Istraživanje je pokazalo da je čak 88% imalo ovu postoperativnu komplikaciju.

#### Intraoperativni faktori rizika:

- Kod kardiohirurških pacijenata hipoperfuzija i mikroembolije su dva glavna faktora koja su povezana sa pojavom postoperativnog delirijuma. Metabolički poremećaji, embolije, vazospazam, poremećaj metabolizma slobodnih radikala su prouzrokovane smanjenim protokom krvi. Ovi neurofiziološki poremećaji mogu biti smanjeni adekvatnom moždanom perfuzijom, hipotermija tokom kardiopulmonarnog bypassa može biti adekvatna protekcija( Alzawa K i saradnici ).
- Brojne studije su dokazale vezu između antiholinergičnih lekova i postoperativnog delirijuma. Acetilholin je glavni transmiter koji utiče na mentalni status. Antiholinergijski agensi su supstance koji blokiraju neurotransmitter acetilholin u centralnom i perifernom nervnom sistemu, njegov deficit, koji je čest kod starijih povećava njihovu oskopljivost na ovu grupu lekova. Premedikacija barbituratima kod opšte anestezije takođe može biti značajan faktor za pojavu delirijuma<sup>1</sup>. Benzodijazapeni takođe uzrokuju veći efekat na centralni nervni sistem kod starijih u odnosu na mlađe pacijente. Bolesnici koji su preoperativno koristili benzodijazapene mogu imati neprepoznatu kognitivnu disfunkciju što ih čini ranjivijim za nastanak ove postoperativne komplikacije. Izbor anestetika može uticati na pojavu postoperativnog delirijuma, zbog toga je važno da se u kliničkoj praksi ne koriste anestetici sa kraćim poluživotom eliminacije( Packard RC i saradnici ).

#### Postoperativni faktori rizika:

Produžena intubacija- udružena sa plućnim oboljenjima, anemijom, poremećajem u oksigenaciji i ventilaciji može dovesti do perioperativne hipoksije. Saturacija kiseonikom manja od 85% se često javlja u neposrednom postoperativnom toku, uglavnom tokom večernjih sati i traje nekoliko časova. Pacijenti posle kardiohirurških operacija najčešće imaju poremećaj mentalne funkcije trećeg postoperativnog dana. Rosenberg je kliničkim ispitivanjima došao do značajne povezanosti saturacije kiseonika tokom noći drugog i

delirijuma trećeg postoperativnog dana ali uzorak ove studije je bio mali i dijagnostikovanje delirijuma neobrađeno. Moller je paratio 736 operisanih pacijenata kojima je merio pulsnu oksigenaciju tokom anestezije i nakon operacije u intenzivnoj nezi. Od 736 bolesnika 7,3% su imali lošije rezultate mentalnih testova preoperativno a 17% postoperativno. Tri meseca kasnije, 40% ovih pacijenata su još uvek imali lošije rezultate od onih pre operacije. Šest nedelja nakon hirurške intervencije 7% bolesnika koji su bili pod monitoringom, tretirani oksigenacijom ako je bilo potrebno su se žalili na poremećaje u pažnji, koncentraciji i pamćenju, dok je 11% bolesnika koji nisu bili pod monitoringom i kojima se nije pratila saturacija kisenika imalo iste simptome ( $p+0,06$ ). Nielson je pratio starije pacijente tri meseca nakon operacije kuka- statistički značajnih kognitivnih poremećaja nije bilo.

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

*Bojan Nikolic, S.Putnik, D.Lazovic, M.Vranes. Can we identify risk factors for postoperative delirium in cardiac coronary patients? Our experience. The Heart Surgery Forum (2012), 15(4), p.195-199.*

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Ovo je prvo istraživanje koje se bavilo ovom temom na Klinici za Kardiohirurgiju KCS, a u zemlji je urađeno samo par studija. Tema delirijuma je zanemarena i nije adekvatno ispitivana, najverovatnije zbog etiološke kompleksnosti i velikim teškoćama u predviđanju istog, što je slučaj i u svetu ne samo kod nas.

Delirijum značajno komplikuje postoperativni oporavak pacijenta:

- produžava boravak pacijenta u jedinici intenzivne nege
- produžava boravak pacijenta u bolnici
- može dovesti do ponovne intubacije što dalje komplikuje postoperativni tok
- može dovesti do dehiscencije operativne rane, u nekim i do ponovne rekonstrukcije operativne rane-refiksacije sternuma
- ako duže traje moguć je razvoj infekcija i produžetak antibiotske terapije
- pacijent u akutnoj fazi može povrediti sebe, što takođe komplikuje postoperativni tok u raznim pravcima u zavisnosti od vrste povrede
- prolongiran funkcionalni i kognitivni oporavak pacijenta
- duža kućna nega
- veća smrtnost

Kao što je navedeno dolazi do produženog boravka delirijantnog pacijenta u bolnici, kao i do većeg ordiniranja medikamenata što dovodi do značajno povećanih bolničkih troškova za takvog pacijenta i sa ekonomske strane gledišta je loše za Kliniku. Takav pacijent zahteva dosta pažnje i lekara i medicinskih sestri i tehničara, što može dovesti da se previdi eventualna komplikacija nekog drugog pacijenta.

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 Bojana ovača i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 13.07.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Siniša Pavlović

---

Prof. dr Dragutin Savić

---

Prof. dr Saša Sovtić

---

Mentor:

Prof. dr Svetozar Putnik

---