

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.04.2019. godine, broj 9700/03, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Ispitivanje uloge C reaktivnog proteina kao ranog prediktora popuštanja šavne linije u različitim tipovima rekonstrukcije u elektivnoj abdominalnoj hirurgiji“**

kandidata dr Milene Šćepanović, zaposlene na Klinici za hirurgiju Kliničko bolničkog centra Zvezdara u Beogradu. Mentor je prof. dr Tomislav Randelović. Komentor je prof. dr Bojan Kovačević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Karamarković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Vladimir Ćuk, profesor Stomatološkog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Goran Stanojević, profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

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 Milene Šćepanović napisana je na ukupno 144 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, cilj istraživanja, metodologija, rezultati, diskusija, zaključak i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 33 tabela i 19 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i zahvalnicu.

U **uvodu** je ukazano na značaj adekvatnog zarastanja kreiranih anastomoza u rekonstruktivnim operacijama gastro-intestinalnog trakta. Naveden je opis svih faza zarastanja intestinalne anastomoze kao i faktora koji na to utiču. Dat je detaljan prikaz razvoja hirurške tehnike i hirurških materijala od njenih početaka 2000 godina pre nove ere do danas. Opisani

su svi do sada korišćeni materijali za šivenje kao i njihova klasifikacija. Analizirana je ručna i šavna anastomoza. Data je definicija dehiscencije kao i njena podela. Detaljno su analizirani podaci iz literature i procentualno prikazane dehiscencije na svim segmentima gastrointestinalnog trakta. Mortalitet kao posledica neadekvatnog zarastanja šavne linije posebno je analiziran. Opisan je značaj drenaže trbuha i protektivne stome kod niskih resekcija rektuma. Dat je prikaz dijagnostičkih metoda za dokazivanje dehiscencije. U potpunosti su opisani svi do sada korišćeni biomarkeri sa posebnim osvrtom na C reaktivni protein i njegov značaj u predikciji neadekvatnog zarastanja intestinalnih anastomoza.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od merenja postoperativnih vrednosti C reaktivnog proteina i analiziranja dobijenih vrednosti i njihovog uticaja na razvoj postoperativnih komplikacija. Takođe, kao cilj rada navedena je i procena uticaja prirode osnovne bolesti, benigne i maligne, na pojavu dehiscencije, kao i uticaja lokalizacije bolesti, hirurškog postupka, tipa i vrste izvedene rekonstrukcije na njen nastanak.

U poglavlju **metodologija** navedeno je da se radi o retrospektivno-prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Klinici za hirurgiju KBC Zvezdara. Navedeni su kriterijumi za uključivanje u studiju, kao i kriterijumi za isključivanje iz studije. Detaljno je opisana priprema za operaciju koja je podrazumevala antibiotsku profilaksu kao i mehaničko čišćenje creva kod operacija na kolonu. Naveden je princip izvođenja derivacione ileo ili kolostome kao i plasiranja drenova. Prikazani su svi podaci koji su beleženi i navedene hematološke analize koje su korišćene pri merenju vrednosti leukocita i C reaktivnog proteina. Objašnjena je podela postoperativnih komplikacija i data definicija dehiscencije koja je korišćena u istraživanju.

Opisana je statistička metodologija korišćena u analizi dobijenih podataka.

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 302 reference.

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

Analizom povezanosti pola pacijenta sa nastankom dehiscencija anastomoza nije utvrđena statistički značajna razlika, iako je zabeleženo više dehiscencija kod muškaraca. Takođe nije utvrđena povezanost dehiscencije kreirane anastomoze i starosti. Priroda bolesti kao takva ne utiče na pojavu dehiscencije. Najveći procenat dehiscencija zabeležen je kod operacija na pankreasu, a najmanji kod operacija na tankom crevu.

U pogledu pojave dehiscencije između ručno i mehanički kreiranih anastomoza nije nađena statistička značajnost. Takođe, statistička značajnost protektivne stome kao i intraoperativne transfuzije krvi u nastansku dehiscencije, nije identifikovana. Analizirajući uticaj izvedenog hirurškog postupka, tipa rekonstrukcije i vrste kreirane anastomoze na dehiscenciju anastomoze nije dokazana statistička značajnost ni jednog parametra.

Mereći postoperativne vrednosti C reaktivnog proteina (CRP) kod svih operisanih pacijenata nezavisno od obolelog segmenta digestivnog trakta, primetan je porast vrednosti CRP-a prvog postoperativnog (PO) dana, sa najvećim vrednostima drugog PO dana i njegov pad trećeg PO dana koji se postepeno nastavlja do sedmog dana. Poređenja radi, merena je i koncentracija leukocita postoperativno. Trend opadanja vrednosti leukocita postoji od prvog do petog PO dana, ali za razliku od vrednosti CRP-a u serumu, u ranom postoperativnom periodu leukociti uglavnom imaju normalne vrednosti. Svakodnevna merenja telesne temperature pokazala su blag porast prosečne vrednosti prvog i drugog PO dana, da bi potom njena vrednost bila stabilna.

Analizirajući vrednosti CRP kod obolelih bez komplikacija kao i kod onih koji su imali opšte infektivne komplikacije, od drugog postoperativnog dana postoji trend opadanja dok je kod pacijenta koji su razvili dehiscenciju beležen blag porast vrednosti CRP-a tokom observacionog perioda. Slično je sa vrednostima leukocita. Pacijenti sa komplikacijama u postoperativnom toku imali su više vrednosti leukocita svakoga dana počevši od trećeg PO dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije u postoperativnom toku, iako njihova vrednost nije značajno prelazila referentne vrednosti, za razliku od CRP vrednosti. Mereći postoperativnu visinu telesne temperature, značajno više prosečne vrednosti telesne temperature imali su pacijenti sa dehiscencijom anastomoze III, V i VI postoperativnog dana u odnosu na pacijente koji nisu imali komplikacije u postoperativnom toku iako srednja vrednost nije značajno prelazila 37C.

Analizirana je vrednost CRP u odnosu na izveden hirurški postupak, tip i vrstu izvedene anastomoze, pri čemu nije nađena statistička značajnost ni jednog parametra. Vrh vrednosti CRP-a kod bolesnika sa jednom anastomozom je drugog postoperativnog dana, a kod bolesnika sa više anastomoza prvog postoperativnog dana. Veće postoperativne vrednosti CRP-a zabeležene su kod pacijenata sa više anastomoza. Veće postoperativne vrednosti CRP-a zabeležene su i kod pacijenata sa malignom bolešću, u svakom danu, u odnosu na pacijente sa benignom bolešću, a vrh vrednosti u obe grupe je drugog PO dana.

Primenom ROC (receiving operating characteristics) krive izračunata je senzitivnost, specifičnost i dijagnostička tačnost testa merenjem vrednosti CRP-a svakog postoperativnog dana. U odnosu na razvoj opštih infektivnih komplikacija nakon abdominalnih operacija površina ispod ROC krive najveća je trećeg i četvrtog PO dana s tim što je statistička značajnost najveća trećeg PO dana. Trećeg postoperativnog dana cut-off vrednost CRP-a od 116 mg/L ukazuje na razvoj opšte infekcije u postoperativnom toku, obezbeđujući senzitivnost od 100%, specifičnost od 61.45% i visoku dijagnostičku tačnost od 0.851. Analizirajući vrednosti CRP-a u predikciji razvoja dehiscencije najraniju dijagnostičku tačnost testa nalazimo trećeg PO dana sa površinom ispod ROC krive od 0.774, senzitivnošću 88.89% i specifičnošću 59.04% dok najveću statističku značajnost nalazimo petog postoperativnog dana sa cut-off vrednošću CRP-a od 59.2 mg/L, senzitivnošću od 88.89, specifičnošću od 61.45% i visokom dijagnostičkom tačnošću testa od 0.878. Analizirajući vrednosti CRP-a u predikciji razvoja svih komplikacija zajedno najveća površina ispod krive dobijena je V postoperativnog dana. Optimalna cut off vrednost CRP-a za taj dan iznosi 69.1 mg/L, senzitivnost i specifičnost 88.24 i 67.47, dok su PPV i NPV 35.7 i 96.5.

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

Do danas je više studija ispitivalo različite biohemijske markere i njihov značaj u predviđanju komplikacija u postoperativnom toku operisanih pacijenata. Najznačajnim se pokazao C reaktivni protein. Polazeći od činjenice da anastomoza zarasta na sličan način na svim delovima digestivnog trakta, uzimajući u obzir razlike i specifičnosti pojedinih segmenata digestivnog trakta, autor je po prvi put analizirao ceo digestivni trakt kao jednu celinu.

U studiji nije nađena statistički značajna razlika u pogledu pojave dehiscencije između ručno i mehanički kreiranih anastomoza, što odgovara rezultatima u literaturi. Analizom

podataka takođe nije nađena statistički značajna razlika ni u kreiranju protektivne stome kao faktoru koji utiče na manji procenat dehiscencija kod pacijenata sa niskom resekcijom rektuma što se razlikuje od podataka u literaturi. U većini objavljenih radova učestalost dehiscencije anastomoze manja je kod pacijenata sa intraoperativno kreiranom derivacionom stomom, iako ima i autora koji su dehiscenciju značajno češće registrovali kod obolelih sa protektivnom stomom. U radu je analiziran uticaj multiplih anastomoza, što do sada nije rađeno. Dobijeni podaci ne ukazuju na uticaj multiplih anastomoza na pojavu dehiscencije. Intraoperativna transfuzija krvi nije uticala na nastanak dehiscencija anastomoze, što odgovara rezultatima u literaturi (Ortega-Deballon i sar. 2010).

Iako procenat dehiscencija značajno varira u do sada objavljenim studijama, dobijeni rezultati odgovaraju podacima u literaturi. Najveći procenat popuštanja anastomoze bio je kod Wippleove operacije. Slično navedenom, analizirajući tip kreirane anastomoze, najveći procenat popuštanja bio je kod pankreatiko-jejuno i holedoho-jejuno anastomoza, potom kod visokih anastomoza sa jednjakom. Analiza vrste kreirane anastomoze nije se pokazala značajnom.

Studija je, za razliku od većine objavljenih, svakodnevno merila serumske vrednosti C reaktivnog proteina, od preoperativnog do sedmog posoperativnog dana, kao i vrednosti leukocita i vršena su svakodnevna merenja telesne temperature. Dobijene vrednosti su u saglasnosti sa vrednostima dobijenim u dosadašnjim studijama. U prvim danima po operaciji vrednosti CRP rastu, da bi od drugog postoperativnog dana kod obolelih bez komplikacija postepeno padale do normalnih vrednosti. Welsch i sar. 2007, su kod obolelih sa komplikacijama imali visoke vrednosti CRP koje su perzistirale i nakon drugog postoperativnog dana. Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama (Korner i sar. 2009, Woeste i sar. 2010, Kostić u doktorskoj disertaciji 2014). Slično vrednostima CRP i vrednosti leukocita beleže pad u postoperativnom toku kod pacijenata bez komplikacija, sa razlikom da njegova vrednost ne prelazi značajno referentne vrednosti. Almeida i sar. 2012, nisu našli značajne razlike među pacijentima sa i bez dehiscencije sve do šestog postoperativnog dana, dok su Warschkow i sar. 2011, statističku značajnost merenja vrednosti leukocita dobili samo petog dana. Merenje telesne temperature nije se pokazalo od značaja, jer se povišene vrednosti javljaju kasnije, posle šestog dana od operacije. Iste rezultate dobili su Ortega-Deballon i sar. 2010. kao i Silvestre i sar. 2014.

Primenom ROC (receiving operating characteristics) najveća statistička značajnost testa u predikciji dehiscencije dobijena u disertaciji je petog postoperativnog dana sa cut-off vrednošću CRP-a od 59.2mg/L i senzitivnošću od 88.89%. Dobijeni rezultati su slični radu Ortega-Deballon i sar. 2010. koji su četvrtog PO dana dobili cut-off vrednost od 125mg/L i senzitivnost 81.8% u detekciji anastomotske dehiscencije. Još veću cut-off vrednost dobili su Warsckow i sar. 2011., 143mg/L, četvrtog postoperativnog dana, dok je dobijena senzitivnost niža, 75%. Korner i sar. 2009. graničnu vrednost koja ukazuje na pojavu intraabdominalnih infektivnih komplikacija od 190mg/L dobili su trećeg PO dana, uz senzitivnost od 82%. Duta i sar. 2011. analizirajući sličan broj pacijenata, prediktivnu vrednost CRP-a u popuštanju anastomoze dobili su četvrtog PO dana sa cut-off vrednošću 180mg/L i senzitivnošću 71%. Dobijena cut-off vrednost u disertaciji je niža u odnosu na vrednosti u literaturu ali je kod svih autora statistička značajnost dobijena trećeg do petog PO dana. Dobijena vrednost trećeg PO dana od 115.1mg/L odgovara rezultatima drugih autora i ima zadovoljavajuću površinu ispod krive od 0.774 i senzitivnost 88.89%. Senzitivnost testa u disertaciji je viša nego u do sada objavljenim radovima.

U skladu sa prethodnim studijama i rezultati ove studije ističu značaj određivanja vrednosti CRP trećeg do petog PO dana u ranoj detekciji popuštanja šavne linije pri rekonstruktivnim operacijama u abdominalnoj hirurgiji.

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

Milena Šćepanović, Bojan Kovačević, Vladimir Cijan, Aleksandar Antić, Žaklina Petrović, Radoslav Aščerić, Igor Krdžić, Vladimir Ćuk. **C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery.** Techniques in Coloproctology 2013;17(5):541-547. DOI 10.1007/s10151-013-1013-z.

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

Doktorska disertacija „**Ispitivanje uloge C reaktivnog proteina kao ranog prediktora popuštanja šavne linije u različitim tipovima rekonstrukcije u elektivnoj abdominalnoj hirurgiji**“ dr Milene Šćepanović, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju zarastanja intestinalnih anastomoza, njihovog neadekvatnog zarastanja kao i načina njenog ranog otkrivanja i pravovremenog lečenja. Jednostavnim testom koji podrazumeva merenje serumskih vrednosti C reaktivnog proteina može se ukazati na

problematično zarastanje šavne linije na svim nivoima digestivnog trakta i time sprečiti razvoj ozbiljnih komplikacija.

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 Milene Šćepanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 09.05.2019.

Članovi Komisije:

Prof dr Aleksandar Karamarković

---

Prof dr Vladimir Ćuk

---

Prof dr Goran Stanojević

---

Mentor:

Prof dr Tomislav Ranđelović

---

Komentor:

Prof dr Bojan Kovačević

---