

NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nau nog ve a Medicinskog fakulteta u Beogradu od 16.06.2014. godine za ocenu doktorske disertacije pod nazivom „**Faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka**“, kandidata **dr Kristine Radinovi** , odre ena je komisija u sastavu:

1. Prof. dr Branko Milakovi – Klinika za neurohirurgiju, KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Aleksandar Leši – Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, KCS, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Dušan uri – Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu

Mentor doktorske disertacije je prof. dr Ljiljana Markovi -Deni , a komentor je prof. dr Vesna Bumbaširevi .

Nakon detaljnog pregleda priložene dokumentacije, konsultacija sa mentorom, komentorom i kandidatom, a prema kriterijumima za ocenu doktorske disertacije, lanovi komisije Nau nom ve u Medicinskog fakulteta u Beogradu jednoglasno podnose slede i

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija pod nazivom „Faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka“ sadrži sedam poglavlja: Uvod, Ciljevi rada, Metode istraživanja, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura. Disertacija je napisana na 100 strane, na kojima je prikazano 20 tabela, 4 grafikona i 1 slika. U poslednjem poglavlju je iznet pregled literature koja je citirana u doktorskoj disertaciji i sadrži 217 navoda.

UVOD se sastoji iz šest delova. U prvom delu uvoda kandidat daje istorijski prikaz terminologije i definicije delirijuma kao i stručnu diskusiju koja je u vezi sa tim, sa posebnim osvrtom na kliničku prezentaciju delirijuma i diferencijalnu dijagnozu. U drugom delu pažnja je posvećena epidemiološkim karakteristikama preloma kuka, klasifikaciji preloma kuka, kao i tipologiji. U trećem delu, kandidat iznosi podatke o učestalosti delirijuma kod hirurških pacijenata, osobitosti delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka, kao i osobine delirijuma kod pedijatrijskog hirurškog pacijenta. Objasnjena je takođe i patogeneza delirijuma kod hirurških pacijenata. U četvrtom delu se opisuju faktori rizika za nastanak delirijuma u preoperativnom i postoperativnom periodu. Dat je detaljan prikaz faktora rizika za nastanak delirijuma koji se susreću u savremenoj literaturi, kao i opis multifaktorskog modela kojim se objašnjava etiologija delirijuma. U petom delu uvoda opisuje se uticaj delirijuma na ishode lečenja pacijenata sa prelomom kuka sagledavajući i efekat delirijuma pojedinačno na mortalitet nakon preloma kuka, dužinu hospitalizacije i perioperativne komplikacije nakon preloma kuka. U poslednjem delu uvoda, ističe se značaj delirijuma za lečenje pacijenata sa prelomom kuka, opisuje se prevencija delirijuma i savremeni način lečenja pacijenata sa delirijumom.

CILJEVI RADA su jasno definisani i odgovaraju postavljenim hipotezama. Prva tri cilja se odnose na utvrđivanje faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma koji su vezani za pacijenta, za hiruršku intervenciju i za anesteziološku proceduru. Četvrti cilj rada se odnosi na značaj akutnog bola u nastanku delirijuma, a peti na uticaj delirijuma na ishode lečenja pacijenata sa prelomom kuka kao što su mortalitet, reintervencije, perioperativne komplikacije i dužina hospitalizacije.

MATERIJAL I METODE Ovo poglavlje čine tri dela. U prvom delu je opisan dizajn studije, kao i izbor ispitanika. Faktori za uključivanje i faktori za isključivanje iz studije su jasno definisani. Dat je opis biohemijskih parametara i hirurških faktora koji su praćeni tokom studije, kao i vremenski okvir za skrining delirijuma. U drugom delu su navedeni i predstavljeni instrumenti koje je doktorant koristio u istraživanju. Dat je detaljan prikaz upitnika koji su korišćeni u preoperativnom periodu, kao i upitnika koji su korišćeni u postoperativnom periodu. U trećem delu su navedene i predstavljene statističke

metode koje su koriš tene u istraživanju. U cilju deskripcije koristila se aritmetička sredina i standardna devijacija, medijana, broj validnih i nedostaju ih podataka. Testovi statističke značajnosti (χ^2 test i ANOVA) bili su koriš teni za analiziranje razlika između grupa po kategorijalnim i kontinuiranim varijablama. Univarijantna logistička regresija koriš tena je za utvrđivanje poveznosti postoperativnog delirijuma kao zavisne varijable i sociodemografskih karakteristike, komorbiditeta, fizičkih i kognitivnih karakteristika pacijenata, karakteristika anestezije i operacije itd., kao i posmatranih ishoda (smrtni ishod tokom hospitalizacije, reintervencije, smrtni ishod i reintervencije zajedno, komplikacije tokom hospitalizacije i težina komplikacija) kao nezavisne varijable. Zatim je urađeno više multivarijantnih logističkih regresionih modela. Model 1 je uključio postoperativni delirijum kao zavisnu varijablu i sve nezavisne varijable povezane sa zavisnom na nivou statističke značajnosti od $p < 0,1$ u okviru određenih grupa (sociodemografskih karakteristika pacijenata, komorbiditeta, specifična terapija, laboratorijski parametri i hirurški faktori). U modelu 2, postoperativni delirijum je takođe bio zavisna varijabla, dok su nezavisne varijable ostale varijable iz modela 1 koje su bile statistički značajno povezane sa postoperativnim delirijumom. Linearnom regresijom posmatrana je povezanost postoperativnog delirijuma i kontinuiranih varijabli.

Proporziti skor analiza sprovedena je koriš tanjem serije logističkih regresionih analiza u cilju utvrđivanja razlika između grupe pacijenata sa delirijumom i grupe pacijenata bez delirijuma. Samo one varijable sa statističkom značajnošću od $p < 0,1$ u univarijantnoj analizi ušle su u multivarijantnu regresionu analizu radi kreiranja proporziti skora.

Statistička obrada podataka vršila se pomoću SPSS-20.0 programskog statističkog paketa (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Koriš tene je nivo statističke značajnosti $p < 0,05$.

REZULTATI su prikazani na 35 strana i odražavaju postavljene ciljeve. Dati su u pet delova. U prvom delu su prikazane osnovne karakteristike ispitivane populacije (demografske, socijalno-ekonomske, karakteristike koje se odnose na vrstu preloma i samu hiruršku proceduru, karakteristike pacijenata koje se odnose na fizički status, karakteristike pacijenata koje se odnose na delirijum, promenu raspoloženja i kognitivni status). U drugom delu su prikazani prediktori za akutni postoperativni bol. U trećem delu su prikazani rezultati

u vezi sa delirijumom (prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma, kao i efekat delirijuma na ishode). U etvrtom delu su pikazani rezultati u vezi sa udruženim sindromom delirijuma i depresije, a u petom delu je prikazana propenziti skor analiza.

U poglavlju **DISKUSIJA** kandidat je na sveobuhvatan i detaljan na in povezao svoje rezultate sa rezultatima drugih autora. Na osnovu toga, kandidat je izneo svoje zaklju ke i hipoteze, koji objašnjavaju rezultate ove doktorske disertacije u skladu sa rezultatima ve ine drugih autora koji imaju isti nau ni interes. Zna ajan doprinos predstavlja sagledavanje incidencije postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka, kao i sagledavanje faktora rizika za njegov nastanak.

U poglavlju **ZAKLJU CI** navedeni su najzna ajniji zaklju ci koji su potpuno u skladu sa dobijenim rezultatima i navedenim ciljevima istraživanja.

U poglavlju **LITERATURA** navedeno je 217 bibliografskih jedinica iz stranih i doma ih publikacija, uklju uju i i publikacije kandidata koje su citirane vankuverskim stilom.

B. Opis postignutih rezultata

Rezultati ove doktorske disertacije su podeljeni u tri celine.

U prvom delu su prikazane osnovne (demografske i socijalno-ekonomske) karakteristike ispitanika, karakteristike koje se odnose na vrstu preloma i samu hiruršku proceduru, karakteristike pacijenata koje se odnose na fizički status, perioperativne komplikacije i karakteristike pacijenata koje se odnose na delirijum, promenu raspoloženja i kognitivni status.

U drugoj celini predstavljeni su prediktori za jak akutni postoperativni bol. Pokazano je da su nezavisni prediktori za nastanak jakog akutnog postoperativnog bola, prema multivarijantnoj analizi, srednje obrazovanje i depresija na prijemu

U trećem delu, prikazani su prediktori za nastanak postoperativnog delirijuma kroz seriju regresionih multivarijantnih analiza, koristeći delirijum kao zavisnu varijablu i sociodemografske karakteristike, komorbiditete, fizičke i kognitivne karakteristike pacijenata, karakteristike anestezije i operacije, broj lekova u ličnoj terapiji, laboratorijske parametre itd. kao nezavisne varijable. Pokazano je da su stariji uzrast (> 85 god.), oštećenje vida, depresija na prijemu, teško kognitivno oštećenje, dehidracija (urea/kreatinin odnos > 14), lošiji fizički status pacijenata (ASA 3,4), kao i prisustvo jakog akutnog postoperativnog bola (NPS > 7) nezavisno povezani sa pojavom postoperativnog delirijuma

U ovom delu su predstavljeni i rezultati uticaja delirijuma na kratkoročne ishode (mortalitet nakon operacije preloma kuka, reintervencije, mortalitet i reintervencije zajedno, dužinu hospitalizacije, broj i težinu perioperativnih komplikacija) u dva modela koji su prilagođeni za uzrast (model 1) i za pridružene konfundirajuće faktore (model 2). U prvom modelu pokazano je da je delirijum bio udružen sa većim rizikom za nastanak komplikacija i smrtnog ishoda i reintervencija zajedno, a u drugom modelu, pokazana je udruženost delirijuma sa nastankom smrtnog ishoda i reintervencija zajedno.

U četvrtom delu, analizirani su podaci o udruženom sindromu delirijuma i depresije u pogledu prediktora za nastanak udruženog sindroma i u pogledu uticaja delirijuma, depresije i udruženog sindroma na kratkoročne ishode kroz više regresionih i linearnih analiza.

U petom delu rezultata, primenom propenzitni skor analize, pokazano je da tri varijable imaju propenzitni skor, a to su: oštećenje vida, lošija kognitivna funkcija (niži SPMSQ skor) i većini perioperativni rizik (veći i ASA skor).

C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima literature

Analiziraju i uestalost postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka, uoava se da je kandidat dobio sli ne rezultate kao i drugi istraživa i.

Posmatraju i dobijene rezultate koji odražavaju psihološko stanje pacijenata u postoperativnom periodu, uoava se da je kandidat jasno prepoznao problem, s obzirom da su dobijeni rezultati ukazali na visoku incidenciju postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka u pore enju sa incidencijom kod drugih hirurških pacijenata.

Sagledavanjem faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma koje je kandidat analizirao u svom istraživanju, dobijeni su rezultati koji su u skladu sa podacima iz literature.

Poznato je da postoperativni delirijum predstavlja zna ajan problem za hirurškog pacijenta, jer je udružen sa ve om incidencijom postoperativnih komplikacija, produženom hospitalizacijom, lošim funkcionalni oporavkom i pove anim mortalitetom nakon preloma kuka. U radu je utvr eno da tip anesteziološke procedure nije umao uticaj na pojavu postoprativnog delirijuma. Kandidat je potvrdio u svojim rezultatima negativan uticaj delirijuma na ishode le enja pacijenata sa prelomom kuka. Utvr ena visoka incidencija postoperativnog delirijuma i identifikacija faktora rizika, ukazuju na neophodnost razvoja multidisciplinarnog i integrisanog pristupa hirurškom pacijentu sa prelomom kuka, kako bi se sprovela efikasna prevencija u cilju poboljšanja ishoda le enja ovih pacijenata i suzbijanja komplikacija povezanih sa postoperativnim delirijumom.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji ine deo teze:

Objavljeni radovi:

1. **Radinovic K**, Milan Z, Markovic-Denic L, Dubljanin-Raspopovic E, Jovanovic B, Bumbasirevic V. Predictors of severe pain in the immediate postoperative period in elderly patients following hip fracture surgery. *Injury* 2014;45(8):1246-50.
2. **Radinovic K**, Markovic-Denic Lj, Dubljanin-Raspopovic E, Marinkovic J, Jovanovic LB, Bumbasirevic V. Effect of the overlap syndrome of depressive symptoms and delirium on outcomes in elderly adults with hip fracture: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2014; DOI: 10.1111/jgs.12992.
3. **Radinovic K**, Markovic-Denic Lj, Dubljanin-Raspopovic E, Marinkovic J, Milan Z, Bumbasirevic V. Estimating the effect of incident delirium on short-term outcomes in aged hip fracture patients through propensity score analysis. *Geriatr Gerontol Int* 2014; DOI: 10.1111/ggi.12358.

E. ZAKLJU AK (Obrazloženje nau nog doprinosa disertacije):

Rezultati ove doktorske disertacije predstavljaju zna ajan nau ni doprinos i pružaju nova saznanja u pogledu sagledavanja multifaktorske prirode delirijuma i njegovom uticaju na ishode le enja pacijenata sa prelomom kuka.

Zna ajan doprinos predstavlja identifikacija faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod ovih pacijenata. Poznavanje faktora rizika omogulo bi implementaciju interventnih programa u cilju smanjenja incidencije delirijuma, te time i poboljšanja ishoda le enja pacijenata sa prelomom kuka. Interdisciplinarnim pristupom i delovanjem na korektibilne faktore rizika mogao bi se prvenirati postoperativni delirijum kod pacijenata sa prelomom kuka.

F. PREDLOG KOMISIJE ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE

Doktorska disertacija pod nazivom „**Faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka**“, kandidata **dr Kristine Radinovi**, po svom sadržaju i formi, sa dobro napisanim uvodom, jasno postavljenim istraživačkim ciljevima, dobro osmišljenoj metodologiji, precizno iznetim rezultatima rada, razložnoj diskusiji i dobro formulisanim zaključcima, ispunjava sve kriterijume dobro napisanog naučnog rada i Komisija sa zadovoljstvom predlaže Naučnom vešću u Medicinskom fakultetu u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju pod nazivom „**Faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa prelomom kuka**“, kandidata **dr Kristine Radinovi** i odobri javnu odbranu.

Mentor:

Prof. dr Ljiljana Marković -Deni

Komentor:

Prof. dr Vesna Bimbaširević

Članovi Komisije

Prof. dr Branko Milaković

Prof. dr Aleksandar Lešić

Prof. dr Dušan Stanić

Beograd, 5. septembar 2014. godine