

PREDMET: Izveštaj komisije o izrađenoj doktorskoj disertaciji kandidata Ivana Pešića

Odlukom Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, sa sednice održane 25.11.2015. god., a na predlog odbora za doktorske disertacije, prihvaćen je izveštaj mentora Doc. dr Aleksandra Karanikolića o izrađenoj doktorskoj disertaciji Ivana Pešića, magistra medicinskih nauka iz Niša, pod odobrenim naslovom „Procena faktora rizika ranog postoperativnog mortaliteta pacijenata starijeg životnog doba podvrgnutih operacijama na gastrointestinalnom traktu“.

Na istoj sednici Nastavno-naučnog veća imenovana je komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije u sastavu:

Prof. dr Nebojša Đorđević, predsednik

Doc. dr Aleksandar Karanikolić, mentor i član

Prof. dr Miroslav Stojanović, član

Prof. dr Goran Stanojević, član

Prof. dr Aleksandar Karamarković, član sa Medicinskog fakulteta u Beogradu

Imenovana komisija nakon detaljnog pregleda urađene doktorske disertacije podnosi sledeći

IZVEŠTAJ

1. Opšti podaci

Tema za izradu doktorske disertacije Ivana Pešića odobrena je rešenjem Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu, od dana 26.06.2012. godine, a nakon saglasnosti Nastavno-naučnog veća Univerziteta u Nišu, od dana 25.06.2012. godine. Doktorant je svoje istraživanje obavio na Klinici za opštu hirurgiju KC u Nišu, Centru za medicinsku biohemiju KC u Nišu i Zavodu za transfuziju u Nišu u periodu od januara 2013. godine, do decembra 2014. godine.

2. Odnos izrađene doktorske disertacije prema prijavljenoj i odobrenoj temi

Doktorska teza, „Procena faktora rizika ranog postoperativnog mortaliteta pacijenata starijeg životnog doba podvrgnutih operacijama na gastrointestinalnom traktu“, predstavlja samostalan i originalan rad iz oblasti Opšte hirurgije. Sadržaj istraživanja se u potpunosti podudara sa naslovom doktorske disertacije, a ciljevi i metodologija nisu menjani tokom sprovođenja istraživanja.

3. Tehnički opis disertacije

Doktorska disertacija je napisana na 175 strana i sastoji se iz osam poglavlja: uvoda, naučne hipoteze, ciljeva, materijala i metoda, rezultata, diskusije, zaključka i literature. Disertacija sadrži 72 tabele, 24 grafikona i jednu sliku.

4. Sadržajna struktura doktorske disertacije

Izrađena doktorska disertacija predstavlja originalan i samostalan naučno-istraživački rad, u kome su jasno predstavljeni ciljevi, koji u potpunosti odgovaraju zadatoj temi.

U **Uvodu** su obrađene teorije i patofiziologija starenja, specifičnosti hirurškog lečenja osoba starijeg životnog doba i faktori rizika neposrednog postoperativnog mortaliteta nakon operacija na gastrointestinalnom traktu osoba starijeg životnog doba.

Naučna hipoteza predviđa da pacijenti starijeg životnog doba, podvrgnuti operacijama na gastrointestinalnom traktu, sa višim ASA skorom, kod kojih je urgentno izvedena hirurška intervencija, sa uznapredovalim stadijumom maligne bolesti, u prisustvu septičnih stanja, sa niskim laboratorijskim vrednostima serumskih albumina, imaju višu stopu ranog (neposrednog) postoperativnog mortaliteta.

Poglavlje **Cilj rada** sadrži jasno definisane postavke istraživanja:

1. odrediti ukupnu stopu mortaliteta pacijenata starijeg životnog doba podvrgnutih hirurškim intervencijama na gastrointestinalnom traktu.
2. odrediti uticaj ASA skora na pojavu ranog postoperativnog mortaliteta.
3. odrediti uticaj urgentno izvedenih hirurških procedura na pojavu ranog postoperativnog mortaliteta.
4. odrediti uticaj malignih bolesti na pojavu ranog postoperativnog mortaliteta.
5. odrediti uticaj septičnih stanja na pojavu ranog postoperativnog mortaliteta.
6. odrediti uticaj pratećih hroničnih oboljenja na pojavu ranog postoperativnog mortaliteta.
7. odrediti uticaj lokalizacije patološkog procesa na pojavu ranog postoperativnog mortaliteta.

U poglavlju **Materijal i metode**, detaljno je opisan metodološki pristup korišćen u izradi doktorske disertacije.

Pacijenti: Studija je obuhvatala ispitivanje 914 (751 preživelih i 163 preminulih) pacijenata starijeg životnog doba (65 god. života i starijih od 65 godina) u periodu od 01.01.2013 do 31.12.2014. godine. U ispitivanoj populaciji je bilo 342 pacijenta ženskog pola i 572 pacijenta muškog pola. Pacijenti obuhvaćeni studijom bili su hirurški lečeni zbog bolesti (benignih i malignih) na gastrointestinalnom traktu (GIT), te su bili podeljeni u sledeće grupe: 1. pacijenti sa hirurškim oboljenjima želuca – 108 pacijenata; 2. pacijenti sa hirurškim oboljenjima duodenuma – 58 pacijenata; 3. pacijenti sa hirurškim oboljenjima tankog creva – 178 pacijenata; 4. pacijenti sa hirurškim oboljenjima debelog creva – 570 pacijenata. Tokom istraživanja praćena je starost pacijenta (bilo je 4 grupe pacijenata u zavisnosti od starosti): 1. grupa pacijenata od 65-69 god. - 279 pacijenata.; 2. grupa pacijenata od 70-75 god. – 271 pacijent; 3. grupa pacijenata od 76-80 god. – 187 pacijenata; 4. grupa pacijenata preko 80 god. života – 177 pacijenata.

Metodologija: Posebno je obraćena pažnja na prirodu osnovne bolesti (benigna ili maligna), prateća hronična oboljenja (srčana oboljenja, poremećaj plućne funkcije, neurološka oboljenja CNS-a, dijabetes). U istraživanju, pacijenti su bili obuhvaćeni i ASA klasifikacijom, nakon koje su bili podeljeni u 5 kategorija: od ASA 1 do ASA 5. Studija je obuhvatala i praćenje nekih laboratorijskih parametara uz njihovo merenje u 2 navrata tokom hospitalizacije pacijenata: pre same operacije i neposredno pre završetka kliničkog lečenja ili pre smrtnog ishoda. Praćene su vrednosti: serumskog kreatinina, serumskog albumina, serumskih ukupnih proteina, vrednosti eritrocita, leukocita, serumskog hemoglobina, serumske vrednosti natrijuma i kalijuma, serumske vrednosti parametara koji idu u prilog infekciji (C-reaktivni protein-CRP, prokalcitonin-PCT), nivo glikemije. Prema urgentnosti hirurške intervencije pacijenti su bili podeljeni u 2 grupe (elektivno i urgentno hirurški zbrinuti pacijenti), uz osvrt i na dužinu trajanja same operacije. Hirurško lečenje ispitivanih pacijenata obuhvatalo je: suturu ulkusne perforacije, ligaturu oštećenog krvnog suda ulkusnim procesom, resekcije (subtotalne i totalne) želuca kod lečenja ulkusa / karcinoma na želucu i duodenumu, kao i parcijalne resekcije želuca, klinaste ekscizije tumora želuca, eksplorativnu laparatomiju, parcijalne resekcije na tankom crevu usled parcijalne ishemije, suturu mesta perforacije na tankom crevu uzrokovane traumom, adheziolizu i sekciju priraslica između crevnih vijuga tankog creva, dezinkarceraciju uklještenih crevnih vijuga tankog creva, detorziju torkviranih crevnih vijuga tankog creva, apendektomiju, kontinentne operacije na debelom crevu [hemikolektomije (leva, desna), prednje visoka resekcija rektuma], inkontinentne – definitivne operacije na debelom crevu (abdomino-perinealna amputacija rektuma po Miles-u, definitivno izvođenje stome kod inoperabilnih tumora), inkontinentne - privremene operacije na debelom crevu (prednje niska resekcija rektuma sa protektivnom stomom, resekcije kolona po tipu Hartman-a, LOOP stome u prvom hirurškom aktu kod teškog opšteg stanja pacijenata), dezinkarceraciju i detorziju vijuga debelog creva, hiruršku redukciju velikih intraabdominalnih tumora, hirurško zbrinjavanje intraabdominalnog krvarenja u neposrednom postoperativnom periodu, transanalnu eksciziju tumora završnih partija debelog creva, hirurško zbrinjavanje perianalnih fustula i unutrašnjih hemoroida. U neposrednom postoperativnom periodu praćena je pojava hirurških komplikacija (dehiscencija laparatomije, dehiscencija primarno izvedene intestinalne / gastro-intestinalne anastomoze, postoperativno krvarenje), koji je bio tip reintervencije kojom je komplikacija hirurški zbrinuta, dužina trajanja reintervencije, ASA skor pacijenta prilikom reintervencije, uz praćenje i količine dobijenih jedinica deplazmatisanih eritrocita i krvne plazme.

Hirurško lečenje ispitivane populacije obavljeno je na Klinici za opštu hirurgiju KC u Nišu. Vrednosti laboratorijskih parametara, kao i količine uključenih deplazmatisanih eritrocita i sveže smrznute plazme, dobijene su u Centru za medicinsku biohemiju KC Niš i Zavodu za transfuziju u Nišu.

Testiranje normalnosti podataka je vršeno Kolmogorov-Smirnov testom. Za upoređivanje dve grupe podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćen je t-test, ukoliko aritmetičke sredine i standardne devijacije, medijane i interkvartilne razlike, ili distribucija podataka nije normalna korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje tri ili više grupa podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćena je ANOVA, a kao post hoc analiza korišćen je Tukey-ev test. Ukoliko nije zadovoljena normalna distribucija pri poređenju tri i više grupa podataka korišćen je Kruskal-Wallis-ov test, u tom slučaju kao post hoc analiza korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje vrednosti aritemtičkih sredina dva uzorka u dva vremenska intervala korišćena je analiza varijanse za ponovljena merenja (ANOVA za ponovljena merenja). U analizi preživljavanja formirana je Kaplan-Mejerova kriva preživljavanja u odnosu na ispitivane varijable. Log rank testom je upoređivano prosečno preživljavanje u odnosu na ispitivane parametre. Cox-ova regresiona analiza je korišćena radi određivanja rizik količnika (engl. Hazard Ratio – HR) za svaki od ispitivanih biohemijskih parametara. Statistička obrada podataka koja obuhvata metode deskriptivne statistike, Kaplan-Mejerove krive, Koksovu regresionu analizu je sprovedena u programskom paketu SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago II, USA).

U poglavlju **Rezultati**, korišćenjem tabelarnih i grafičkih prikaza, jasno su prikazani podaci dobijeni primenom opisanih metoda istraživanja u svim ispitivanim grupama pacijenta. Komparacijom dobijenih vrednosti dobijeni su sledeći podaci: Veći broj pacijenata bio je urgentno hirurški zbrinut (52,70%-urgentni vs 47,30%- elektivni). Hirurška oboljenja su najviše bila lokalizovana na debelom crevu (62,40%), zatim na tankom crevu (19,50%) i želucu (11,50%), a najmanje na duodenumu (6,30%). Najčešće urgentno hirurško oboljenje bila je intraluminalna opstrukcija kod 106 pacijenata (11,60%), strangulacija kod 85 pacijenata (9,30%) i perforacija kod 82 pacijenta (9,00%). Većina operisanih oboljenja bilo je maligno (54,30% vs 45,70%). Najčešće operacije u ispitivanoj populaciji bile su resekcione procedure na GIT-u (46,60%), inkontinentne-definitivne operacije debelog creva (8,10%), dezinkarceracija uklještenih crevnih vijuga (7,10%) i sutura mesta perforacije (6,60%). U ispitivanoj populaciji preminulo je 163 pacijenata (17,80%). Preminulo je 39,30% pacijenata ženskog pola i 60,70% pacijenata muškog pola. Urgentna hirurška procedura rađena je kod 44,10% preživelih pacijenata i 92,60% preminulih pacijenata. Najčešće oboljenje među preživelim pacijentima bila je opstrukcija (10,00%) i strangulacija (8,80%). Najčešće oboljenje kod preminulih pacijenata bila je opstrukcija (19,00%), perforacija (19,00%) i akutna (kompletna ili parcijalna) mezenterijalna ishemija (18,40%). Kod preživelih pacijenata najčešće su rađene kontinentne operacije debelog creva (24,80%) i inkontinentne privremene operacije debelog creva (15,50%), a kod preminulih pacijenata najčešće su rađene kontinentne operacije debelog creva (14,70%), eksplorativna laparotomija (14,70%) i operacije krvarećeg ulkusa gastroduodenuma (12,90%). Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) bila je prisutna kod 9,10% preživelih i 27,60% preminulih pacijenata. Bolesti srca bile su prisutne kod 74,00% preživelih i 90,20% preminulih pacijenata. Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) bila je prisutna kod 1,50% preživelih i 22,10% preminulih pacijenata. Cerebrovaskulani inzult (CVI) bio je prisutan kod 4,50% preživelih i 9,80% preminulih pacijenata. Dijabetes melitus (DM) bio je prisutan kod 1,30% preživelih i 8,60% preminulih

pacijenata. ASA skor bio je statistički značajno veći kod preminulih pacijenata ($3,60 \pm 0,78$) u odnosu na preživjele pacijente ($2,26 \pm 0,52$) ($t=20,817$, $p<0,001$). Kod preživelih pacijenata vrednost serumskog kreatinina je pala između dva merenja, a kod preminulih pacijenata došlo je do njegovog povećanja. Ukupni serumski proteini su se smanjili u obe grupe između dva merenja, ali je kod preminulih pacijenata pad ukupnih serumskih proteina statistički značajno veći. Koncentracija serumskih albumina je statistički značajno više pala kod preživelih pacijenata između dva merenja u odnosu na preminule pacijente ($p<0,001$). Postoji veći pad u broju eritrocita između dva merenja u kod preminulih pacijenata ($p<0,001$). Kod preživelih pacijenata broj leukocita je pao između dva merenja, a kod preminulih pacijenata je došlo do povećanja broja leukocita. Koncentracija serumskog hemoglobina je statistički značajno više pala kod preživelih nego kod preminulih pacijenata ($p<0,001$). U obe grupe došlo je do smanjenja koncentracije serumskog kalijuma. CRP ($p<0,001$), PCT ($p<0,001$) i glikemija ($p<0,001$) su statistički značajno veći kod preminulih pacijenata u odnosu na preživjele.

Poglavlje **Diskusija**, daje detaljnu analizu rezultata sprovedenog istraživanja, uz poređenje sa podacima dobijenim radovima drugih autora. Povećanje samog broja ljudi u starijoj populaciji u razvijenim društvima, kao i upotreba skrining programa, povećava i broj zahteva za hirurškim zahvatima u ovoj grupi pacijenata. Daleko od toga da zamenjuje medikamentozno lečenje, hirurgija danas se češće smatra kao jedina održiva opcija u lečenju pacijenata starijeg životnog doba, kao i ostalih pacijenata sa većim brojem komorbiditeta, ili uznapredovalim stadijomom osnovne bolesti. Kod osoba starih 65 god. i više, rizik po pacijenta od zahtevajućih hirurških procedura je nekoliko puta veći nego u mlađoj populaciji, pogotovo ako se radi o urgentnim stanjima. Iz gore navedenog, oni (hirurg, anesteziolog) treba da predvide verovatnoću da će hirurški tretman biti uspešan. Sama klinička procena stanja pacijenta ne predstavlja pouzdan prediktor neželjenog ishoda. Iz tog razloga razvijen je veći broj sistema za procenu rizika od neželjenog ishoda, kao instrumenata, sa ciljem da pomognu kliničaru kako bi izračunao perioperativni rizik koji upotpunjuje istraživanje u markiranju viskoko rizičnih pacijenata.

U Poglavlju **Zaključak**, u šest tačaka su na koncizan način navedeni zaključci obavljenog istraživanja:

1. Urgentna hirurška procedura u lečenju osoba starijeg životnog doba zabeležena je kod većeg dela ispitivane populacije (52,70%), i to kod 44,10% preživelih pacijenata i 92,60% preminulih pacijenata. U univarijantnom regresionom modelu, kao jedan od najjačih nezavisnih prediktora mortaliteta izdvojila se urgentna operacija ($p<0,001$). Primena urgentne operacije povećava šanse za smrtnim ishodom gotovo 5 puta (OR 4,780).

2. Većina operisanih oboljenja bilo je maligno (496 pacijenata – 54,30%), a kod 418 pacijenata operisane su benigna oboljenja (45,70%). Maligne promene su bile prisutne kod 58,60% preživelih i 34,40% preminulih pacijenata, a benigne promene su bile prisutne kod 41,40% preživelih i 65,60% preminulih pacijenata. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u tipu promena u odnosu na smrtni ishod ($p<0,001$). Pacijenti sa malignim oboljenjima imali su statistički značajno kraće preživljavanje u odnosu na pacijente sa benignim oboljenjima ($p<0,001$). Prisustvo maligne bolesti povećava šansu za smrtnim ishodom gotovo 3 puta (HR 2,941).

3. Hirurška oboljenja su najviše bila lokalizovana na debelom crevu (62,40%), zatim na tankom crevu (19,50%) i želucu (11,50%), a najmanje na duodenumu (6,30%). Hirurška oboljenja na želucu su lokalizovana kod 10,30% preživelih i 19,00% preminulih pacijenata. Hirurška oboljenja na duodenumu su lokalizovana kod 4,70% preživelih i 14,10% preminulih pacijenata. Hirurška oboljenja na tankom crevu su lokalizovana kod 17,60% preživelih i 28,20% preminulih pacijenata. Hirurška oboljenja na debelom crevu su lokalizovana kod 67,50% preživelih i 38,70% preminulih pacijenata. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u lokalizaciji promena u odnosu na smrtni ishod ($p < 0,001$), pa su pacijenti sa hirurškim oboljenjima na duodenumu imali dvostruko veću šansu za smrtnim ishodom (HR 1,927) u odnosu na pacijente sa hirurškim oboljenjima na želucu.

4. Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) bila je prisutna kod 9,10% preživelih i 27,60% preminulih pacijenata. Bolesti srca bile su prisutne kod 74,00% preživelih i 90,20% preminulih pacijenata. Hronična bubrežna insuficijencija (HBI) bila je prisutna kod 1,50% preživelih i 22,10% preminulih pacijenata. Cerebrovaskularni inzult (CVI) bio je prisutan kod 4,50% preživelih i 9,80% preminulih pacijenata. Dijabetes melitus (DM) bio je prisutan kod 1,30% preživelih i 8,60% preminulih pacijenata. Svi komorbiditeti bili su statistički značajno češći kod preminulih u odnosu na preživele pacijente ($p < 0,001$).

5. ASA skor 1 imao je 21 preživeli pacijent (2,80%). ASA skor 2 imao je 521 preživeli pacijent (69,40%) i 15 preminulih pacijenata (9,20%). ASA skor 3 imalo je 202 preživela pacijenta (26,90%) i 51 preminulih pacijenata (31,30%). ASA skor 4 imalo je 7 preživelih pacijenata (0,90%) i 82 preminula pacijenta (50,30%) i ASA skor 5 imalo je 15 preminulih pacijenata (9,20%). ASA skor bio je statistički značajno veći kod preminulih pacijenata ($3,60 \pm 0,78$) u odnosu na preživele pacijente ($2,26 \pm 0,52$) ($t = 20,817$, $p < 0,001$). U univarijantnom regresionom modelu, kao jedan od najjačih prediktora mortaliteta izdvojio se i ASA skor ($p < 0,001$). Povećanjem ASA skora za 1, povećava se šansa za smrtnim ishodom za gotovo 5 puta (OR 4,917).

6. Porast koncentracije u serumu (kreatinina, Le, CRP-a, PCT-a), kao i pad koncentracije (uk. prot., Er, Na, K), bili su na nivou statističke značajnosti kod preminulih pacijenata ($p < 0,001$). Postoji veći pad u koncentraciji serumskog hemoglobina i albumina kod preživelih u odnosu na preminule pacijente starijeg životnog doba u ranom (neposrednom) postoperativnom periodu ($p < 0,001$), s tim da su i nakon sniženja te vrednosti bile bliže granicama referentnih vrednosti u odnosu na vrednosti preminulih pacijenata.

U poglavlju **Literatura**, navedeni su radovi koji su korišćeni u izradi doktorske disertacije. U okviru literarnih podataka, veliki udeo imaju studije novijeg datuma, odnosno aktuelni vodiči vezani za određivanje rizika faktora ranog postoperativnog mortaliteta osoba starijeg životnog doba nakon operacije na GIT-u.

Na osnovu iznetih podataka, Komisija donosi sledeći

ZAKLJUČAK

Doktorska disertacija Ivana Pešića pod naslovom „Procena faktora rizika ranog postoperativnog mortaliteta pacijenata starijeg životnog doba podvrgnutih operacijama na gastrointestinalnom traktu" izrađena je poštovanjem savremenih principa naučno-istraživačkog rada i predstavlja aktuelnu i naučno zasnovanu studiju. Kandidat je pokazao sposobnost koncipiranja istraživanja, korišćenja metodologije i literature na adekvatan način, odnosno interpretiranja dobijenih rezultata. Ciljevi istraživanja su postavljeni na odgovarajući način, a korišćenjem aktuelne, savremene metodologije dobijeni su primenjivi i korisni rezultati. Doktorska disertacija Ivana Pešića predstavlja originalan naučni rad iz oblasti Opšte hirurgije. Formulacija zaključaka u disertaciji jasno daje odgovore na postavljene ciljeve istraživanja.

Zbog svega navedenog, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu da usvoji pozitivnu ocenu izrađene doktorske disertacije i da Ivanu Pešiću odobri javnu odbranu.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

Prof. dr Nebojša Đorđević, predsednik

Doc. dr Aleksandar Karanikolić, mentor i član

Prof. dr Miroslav Stojanović, član

Prof. dr Goran Stanojević, član

Prof. dr Aleksandar Karamarković, član sa

Medicinskog fakulteta u Beogradu

Originalni doprinos doktorske disertacije

Doktorska disertacija predstavlja originalan naučno-istraživački rad, sa značajnim doprinosom iz oblasti Opšte hirurgije. Procenom faktora rizika ranog postoperativnog mortaliteta pacijenata starijeg životnog doba podvrgnutih operacijama na gastrointestinalnom traktu, odnosno upoređivanjem ispitivanih rizik faktora preživelih i preminulih pacijenata, uočeno je da neki od njih imaju visoku prediktivnu moć ranog postoperativnog mortaliteta. Istraživanjem je utvrđena mogućnost i opravdanost njihovog ispitivanja u proceni težine i lečenju hirurških gastrointestinalnih oboljenja u opisanim grupama pacijenata.

The original contribution of doctoral thesis

The doctoral thesis represents an original and independent scientific research with a significant contribution in the field of General surgery. Risk factors assessment of early postoperative mortality in aged population after gastrointestinal surgery, comparing mortality risk factors of survived and diseased patients, shows that some of them have high predictive potential of early postoperative mortality. This study demonstrates the possibility and feasibility of their scanning in severity assessment and treatment of surgical gastrointestinal diseases in the described groups of patients.

Objavljen autorski rad doktoranta sa SCI liste iz teme doktorske disertacije:

1. Specifičnosti hirurškog lečenja uklještenih ingvinalnih kila kod starijih osoba.
Vojnosanit Pregl 2012; 69(9): 778-782.

Ukupan broj publikovanih radova doktoranta: 3 rada na SCI listi, 4 rada u časopisima manjeg značaja, 8 apstrakata objavljenih u časopisima i zbornicima radova.