

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Bojan Nikolić

**IDENTIFIKACIJA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK
POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA KOD
PACIJENATA SA BOLEŠĆU KORONARNIH
ARTERIJA I SRČANIH VALVULA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Dr Bojan Nikolić

**IDENTIFICATION RISK FACTORS FOR
POSTOPERATIVE DELIRIUM IN CARDIAC
CORONARY AND VALVE PATIENTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018.

Mentor doktorske disertacije:

Prof. dr Svetozar Putnik, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Siniša Pavlović Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu Srbije

Prod. dr Dragutin Savić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof.dr Saša Sovtić, Medicinski fakultet u Prištini, sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Identifikacija faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenta sa bolešću koronarnih arterija i srčanih valvula

SAŽETAK

Uvod: Postoperativni delirijum je jedna od najčešćih komplikacija nakon svih vrsta operativnih zahvata, naročito u kardiohirurgiji. Povezan je sa lošijom prognozom oporavka pacijenta nakon operacije, produženom hospitalizacijom kao i povećanim rizikom od dugotrajne kognitivne disfunkcije i mortalitetom u poređenju sa pacijentima bez ove komplikacije. Cilj rada je da se identifikuju faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod dve grupe pacijenata: prva grupa- koronarni pacijenti i druga grupa- bolesnici sa valvularnom bolesti kao i njihovo poređenje učestalosti između ove dve grupe. Faktori rizika su odabrani na osnovu literature i do sada objavljenih studija i podeljeni su na: preoperativne, intraoperativne i postoperativne. Preoperativni faktori rizika su: pol, godine, hipertenzija, dijabetes, preoperativna fibrilacija, neurološka bolest, hronična opstruktivna bolest pluća, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest, korišćenje alkohola i opijata, hronična bubrežna insuficijencija, hiperlipidemija. Intraoperativni faktori rizika su: dužina operacije, trajanje kardiopulmonarnog baypassa, trajanje srčanog zastoja, promenjena doza Fenatanyla i postoperativni su: postoperativna fibrilacija, inotropna potpora, trajanje intubacije, postoperativna transfuzija.

Materijal i metode: Na Klinici za Kardiohirurgiju KCS urađena je prospektivna kohortna studija od 01.01.2015. do kraja godine, u nju je bilo uključeno 792 pacijenta, 557 u grupi bolesnika sa bolešću koronarnih arterija i 235 bolesnika sa oboljenjem srčanih valvula. Delirijum je dijagnostikovao testom CAM(Confusion Assesment Method), koji ima najveću validnost i najčešće se koristi za procenu mentalnog stanja pacijenta. Dobijeni rezultati su obrađeni metodama deskriptivne i analitičke statistike. Za kontinuirane varijable koje slede normalnu raspodelu podaci su prikazani kao srednje vrednosti i standardna varijacija a za varijable koje ne slede normalnu raspodelu kao medijan i treći kvartil. Za proveru tipa raspodele kontinuiranih podataka korišćen je Kolmoogoro-Smirnov test.

Rezultati: Postoperativni delirijum je dijagnostikovao kod 53 bolesnika sa koronarnom bolešću i kod 28 bolesnika sa oboljenjem srčanih valvula. Kod koronarnih pacijenata statistički značajni preoperativni faktori rizika bili su dijabetes i hronična opstruktivna bolest pluća, a od postoperativnih prolongirana intubacija. Kod bolesnika sa valvularnom bolešću samo je prolongirana intubacija bila statistički značajan faktor za pojavu postoperativnog delirijuma .

Zaključak: U ovoj studiji dva potencijalna faktora rizika su povezani sa postoperativnim delirijumom, što nam može pomoći da identifikujemo pacijente sa povećanim rizikom od ove postoperativne komplikacije. Smanjenjem trajanje itubacije ovih bolesnika može dovesti do smanjenja broja delirijantnih pacijenata i negativnih posledica delirijuma po njih.

Ključne reči: postoperativni delirijum, koronarni bolesnici, bolesnici sa oboljenjem srčanih valvula, faktori rizika, CAM(Confusion Assesment Method)

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: kardiohirurgija

Identification risk factors for postoperative delirium in cardiac coronary and valve patients

ABSTRACT

Introduction: Delirium is a temporary mental disorder that frequently occurs among elderly hospitalized patients. Patients who undergo cardiac operations have an increased risk of postoperative delirium, which is associated with higher mortality and morbidity rates a prolonged hospital stay and reduced cognitive and functional recovery. Generally the incidence of postoperative delirium is approximately 10% to 30% and is as high as 70% in elderly patients. The aim of this study was to develop a checklist(preoperative, intraoperative and postoperative) to identify patients at increased risk of postoperative delirium after coronary on pump surgery(first group of patients) and valve surgery(second group of patients). Preoperative factors were: sex, age, diabetes mellitus, arterial hypertension, history of cerebrovascular disease, peripheral vascular disease, markedly abnormal renal function, preoperative use of alcohol and opiates chronic lung disease, hyperlipidemia. Intraoperative factors were: operation time, cardiopulmonary bypass time, circulatory arrest time and the fentanyl dose use for anesthesia. Postoperative variables were intubation time, postoperative fibrillation, perioperative inotropic support, a high perioperative transfusion requirement.

Methods: The study was conducted at Clinic for Cardiac surgery, Clinical Center of Serbia. In this prospective cohort study it was included 792 patients, 557 coronary patients and 235 valve patients who underwent coronary and valve surgery from 01.01.2015. until the end of the year. Delirium was diagnosed with CAM(Confusion Assessment Method) mental test. All data are presented as the mean and SD, or as percentage. Frequencies were tabulated for each risk factor of the patients. Differences in prevalence were identified with Kolmogoro-Smirnov test after continuous variables were broken up into categories.

Results: Postoperative delirium was diagnosed in 53 coronary patients and 28 valve patients. Coronary patients had three predictive factors that were associated with postoperative delirium, two were preoperative- diabetes mellitus and chronic lung disease, and one was postoperative- prolonged intubation. Valve patients had only one predictive factor- prolonged intubation.

Conclusion: Two of free predictive factors significantly associated with postoperative delirium were preoperative. They are easy to measure and they can be used to identify patients at higher risk. Fast extubation of these patients and preventive interventions can be taken to prevent negative consequences of this postoperative complication.

Key words: postoperative delirium, cardiac patients, valve patients, CAM(Confusion Assessment Method).

Scientific field: medicine

Specific scientific field: cardiosurgery

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
--------------	---

1-1. Istorijat i uvođenje pojma delirijum u medecinsku terminologiju

- 1.1.1. Delirijum definicija i podela
- 1.1.2. Dijagnoza delirijuma i klinički mentalni testovi
- 1.1.3. Diferencijalna dijagnoza delirijuma
- 1.1.4. Patofiziologija delirijuma
- 1.1.5. Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma

1.2.1. Farmakološke intervencije nakon postoperativnog delirijuma

1.3.1. Lekovi koji su povezani sa delirijumom

1.4.1. Koronarna bolest srca

1.5.1. Oboljenja srčanih valvula

1.6.1. Mašina za ekstrakorpornu cirkulaciju

1.6.2. Deloovi mašine za ekstrakorpornu cirkulaciju

1.6.3. Istorijat mašine za ekstrakorpornu cirkulaciju

2. CILJEVI RADA

3. MATERIJAL I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Vreme i mesto istraživanja

3.2. Jedinice posmatranja

3.3. Faktori rizika

3.4. Ispitanici

3.4.1. Polna struktura bolesnika

3.4.2. Starosna struktura pacijenata

3.4.3. Zastupljenost hipertenzije

3.4.4. Zastupljenost diabetes mellitusa-a

3.4.5. Zastupljenost preoperativne fibrilacije

3.4.6. Zastupljenost cerebrovaskularne bolesti

3.4.7. Zastupljenost periferne vaskularne bolesti

- 3.4.8. Upotreba alkohola i opijata
- 3.4.9. Hronična bubrežna insuficijencija
- 3.4.10. Hronična opstruktivna bolest pluća
- 3.4.11. Hiperlipidemija

3.5. Statistička metodologija

4. REZULTATI

4.1. Preoperativni faktori rizika

- 4.1.1 Pol, statistička obrada
- 4.1.2. Starosna struktura
- 4.1.3. Zastupljenost hipertenzije
- 4.1.4. Zastupljenost diabetes mellitus-a
- 4.1.5. PPreoperativna fibrilacija
- 4.1.6. Cerebrovaskularna bolest
- 4.1.7. Periferna vaskularna bolest
- 4.1.8. Upotreba alkohola i opijata
- 4.1.9. Hronična bubrežna insuficijencija
- 4.1.10. Hronična opstruktivna bolest pluća
- 4.1.11. Hiperlipidemija

4.2.1. Značajnost preoperativnih faktora rizika- univarijantna logistička regresiona analiza

4.3. Intraoperativni faktori rizika

- 4.3.1. Dužina operacija
- 4.3.2. Trajanje cirkulatornog aresta
- 4.3.3. Trajanje kardiopulmonarnog baypass-a

4.4.1. Značajnost intraoperativnih faktora rizika- univarijantna logistička regresiona analiza

4.4.2. Značajnost intraoperativnih faktora rizika- multivarijantna logistička regresiona analiza

4.5. Postoperativni faktori rizika

- 4.5.1. Dužina intubacije
- 4.5.2. Broj jedinica transfuzije

4.6. Značajnost postoperativnih faktora rizika-univarijantna logistička regresiona analiza

5. DISKUSIJA

6. ZAKLJUČCI

5. LITERATURA

1. UVOD

Delirijum je akutni poremećaj mentalnog stanja koji je praćen poremećajem pažnje i nivoa zaključivanja. Postoperativni delirijum je jedna od najčešćih komplikacija nakon svih vrsta operativnih zahvata, naročito u kardiohirurgiji⁽¹⁾. Brojne studije su pokazale povezanost delirijuma sa lošijom prognozom oporavka pacijenta nakon operacije. Takodje je povezan sa povećanim rizikom od dugotrajne kognitivne disfunkcije i povećanim mortalitetom u poređenju sa pacijentima bez ove postoperativne komplikacije.⁽²⁾

U ovoj studiji analiziraćemo faktore rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod dve grupe pacijenata:

- Grupa pacijenata I- pacijenti koji su podvrgnuti operacijom na koronarnim arterijama
- Grupa pacijenata II- pacijenti koji su podvrgnuti operaciji srčanih valvula.

Istražiće se razlika u pojavi postoperativnog delirijuma kod ove dve grupe pacijenata kao i identifikacija faktora rizika koji su statistički značajni za ovu komplikaciju.

Postoperativni delirijum najčešće se javlja prvog ili drugog dana nakon operacije, uglavnom u večernjim satima. Može biti neprepoznat, pogrešno dijagnostikovano što može dovesti do drugih komplikacija za bolesnika. Poremećaji u rasuđivanju, mišljenju, percepciji okoline dovodi do iluzija ili halucinacija, koje mogu biti vizuelne ili zvučne⁽³⁾. Često se pacijente žale na različite glasove koje čuju ili osobe koje su „pored njih“. Tokom dana su u najvećem broju slučajeva mirni, a tokom noći nervozni, uznemireni, agitirani⁽⁴⁾.

1.1. Istorijat i uvođenje pojma delirijum u medicinsku terminologiju

Pojam delirijuma je prvi put uveden u medicinsku terminologiju u I veku naše ere kad ga je rimski lekar Celsus upotrebio kod bolesnika obolelih od groznice ili su imali povrede glave a kod kojih su se javljale iluzije i poremećaji percepcije⁽⁵⁾. Inicijalno Celsus je koristio termin phrenitis, koju je prethodno uveo Hipokrat da bi opisao mentalne poremećaje prouzrokovane groznicom, trovanjima ili traumama. Reč delirijum ima svoje korene u Latinskoj reči deliro-delirare, koja je opisivala ljude su bili ludu, besni, agresivni⁽⁶⁾. Sledeći značajan opis delirijuma je dao istoričar Procopius tokom epidemije verovatno bubonske kuge u Konstantinopolju. Opisivao je halucinacije kao jedan od simptoma ove bolesti. Mnogi drugi medicinski autoriteti ovih godina su proučavali Hipokratova i Celsusova istraživanja, kao što su Oribasios, Aleksandar iz Trale i Paulus iz Aegine⁽⁷⁾. U srednjem veku Arapski lekar Najab ub din Unhammad definisao je devet klasa psihopatologije, uključujući i Souda a Tabee- febrilni delirijum. Enciklopedija koju je napisao Bartholomeus Anglicus sadržala je poglavlje o mentalnim bolestima na osnovu svih prethodnih istraživanja⁽⁸⁾. Uveo je pojam paraphrenesis, da bi razlikovao delirijum usled febrilnog stanja od onog uzrokovanog bolestima mozga i poremećajima njegove membrane. U Engleskoj medicinskoj literaturi reč delirijum je prvi put upotrebio Cosin(1592) u kojoj je definisan kao poremećaj pažnje i koncentracije⁽⁹⁾. tokom devetnaestog veka stari termini kao što su phrenitis, phrensy, phrenesis, paraphrensy su postepeno izbačeni iz medicinske terminologije, a diskusija je usmerena ka psihopatologiji delirijuma i povezanosti sa snovima poremećaju u zaključivanju⁽¹⁰⁾.

Na početku dvadesetog veka Pickett(1904) je predložio razliku između delirijuma i konfuznog stanja kod starijih ljudi, verujući da delirijum uvek ima organski uzrok dok konfuzija može biti uzrokovana i ne-organskim faktorima⁽¹¹⁾. Tokom druge polovine dvadesetog veka pokušano je da se definišu mentalni poremećaji, među kojima i delirijum, i došlo je do konsenzusa i formirana su dva

klasifikaciona sistema: DSM(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) Američke psihijatrijske asocijacije i ICD(International Classification of Diseases). Krucijalni faktor u razvoju ideja u razvijenim zemljama je finansijski gubitak usled povećanog troška kod delirijantnih pacijenata⁽¹²⁾. Što se tiče postoperativnog delirijuma, akutna postoperativna psihoza je dijagnostikovana još u 16-om veku, a prvi put dokumentovana 1819. godine. Bredford je 1955. objavio prvu veću studiju sa 120 starijih pacijenata koji su razvili postoperativnu demenciju. Sredinom i krajem dvadesetog veka pažnja je uglavnom bila na starijim pacijentima, godine su smatrane glavnim etiološkim faktorom⁽¹³⁾.

1.1.1 Delirijum, definicija i podela

Delirijum je akutni poremećaj mentalnog stanja koji je praćen poremećajem pažnje i nivoa zaključivanja⁽¹⁴⁾. Američko udruženje psihijatarata(The American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual 5th edition) su odredili pet ključnih komponenti delirijuma⁽¹⁵⁾:

- Poremećaj pažnje i svesti
- Poremećaj je akutan i razvija se u kratkom vremenskom periodu
- Razvija se poremećaj u razmišljanju i zaključivanju
- Ovi poremećaji nisu prouzrokovani drugim neurokognitivnim bolestima i nisu deo drugih poremećaja svesti uključujući i komu
- Nisu prouzrokovani medikamentoznom intoksikacijom ili lošim efektima lekova.

Robinson je sa saradnicima klasifikovao delirijum na tri različita tipa⁽¹⁶⁾:

- hiperaktivan,
- hipoaktivan
- i mešani tip, razmatrajući motornu aktivnost.

Hiperaktivni pacijenti su oni koji su agitirani, hipoaktivni koji su letargični a oni koji su i agitirani i lergačni predstavljaju mešani tip. Hipoaktivni bolesnici imaju veći rizik od pojave drugih komplikacija, kao i povećani mortalitet. Incidenca podtipova postoperativnog delirijuma je: hipoaktivni - 71%, mešani- 29%, a hiperaktivni su retki⁽¹⁷⁾.

Prema drugim klasifikacijama subtipovi delirijuma se dele na one koji se odnose na kliničko stanje, i lekove(delirijum indukovano upotrebom određenih medikamenata, delirijum posle intoksikacije ili prestankom upotrebe)⁽¹⁸⁾. Može biti multifaktorijalan ili nepoznate etiologije. Delirijum i akutna agitacija koji su indukovani upotrebom određenih lekova se najčešće javljaju u pedijatrijskoj hirurgiji i povezani su opštom anestezijom i često dolazi do samopoveđivanja koje često ne prouzrokuju trajne posledice pacijentu. Povezan je sa preoperativnom anksioznošću i sedacijom⁽¹⁹⁾

Postoperativni delirijum je najviše istraživano u ortopedskoj hirurgiji, kod pacijenata nakon operacije kuka ili kolena. Studije su pokazale da je delirijum povezan sa lošim intrahospitalnim ishodom uključujući i povećan rizik od snrti, lošiji jednogodišnji oporavak pacijenata i postoperativno kognitivno stanje⁽²⁰⁾.Dugogodišnji kognitivni poremećaji koji su otkriveni kod pacijenata nakon postoperativnog delirijuma je slična kao kod bolesnika sa Alchajmerovom bolesti. Rudolf sa saradnicima je 2009. g su došli do podataka da je čak 50% pacijenata starijih od 60 godina razvilo

postoperativni delirijum nakon kardiohirurških operacija, što je dovelo do povećanih troškova medicinske nege u bolnicama⁽²¹⁾.

1.1.2 Dijagnoza delirijuma i klinički mentalni testovi

Dijagnoza delirijuma se postavlja uz pomoć kliničkih mentalnih testova kao što su:

- Mini mental scale examination (MMSE)
- Confusion Assessment Method (CAM)
- Delirium writing test

Mini mental scale examination (MMSE) se sastoji iz 11 pitanje kojima se ispituju kognitivne funkcije pacijenta. Rezultatima ovog testa dobijaju se podaci o stanju svesti, orjentisanosti, verbalnim odgovorom bolesnika. Skor od nula pokazuje izuzetno značajnu kognitivnu disfunkciju, dok skor od 30 očuvan kognitivnu funkciju. Mana ovog testa je da ne može da se razlikuje delirijum i demencija.

Mala skala procene mentalnog stanja se sastoji od sledećeg ispitivanja kognitivnog funkcionisanja:

Orjentacija(0-10)

Upamćivanje(0-3)

Pažnja i sposobnost računanja(0-5)

Reprodukcija upamćenog(0-3)

Jezik(0-9)

Procena rezultata se izvodi na sledeći način: od 30-28 je normalno funkcionisanje, od 25-27 je minimalni kognitivni deficit, od 24-21 je blago oštećenje, od 20-16 je umereno oštećenje, manje od 15 teško oštećenje. Mini mental scale examination (MMSE) se sastoji iz 11 pitanje kojima se ispituju kognitivne funkcije pacijenta. Rezultatima ovog testa dobijaju se podaci o stanju svesti, orjentisanosti, verbalnim odgovorom bolesnika. Skor od nula pokazuje izuzetno značajnu kognitivnu disfunkciju, dok skor od 30 očuvan kognitivnu funkciju. Mana ovog testa je da ne može da se razlikuje delirijum i demencija⁽²²⁾.

Confusion assessment method (CAM) je najznačajniji i do sada najvalidniji test za identifikaciju delirijuma. CAM kombinuje razmatranje sedacije pacijenta ili nivoa zaključivanja sa evaluacijom mentalnog statusa, poremećajem pažnje, poremećajem razmišljanja i zaključivanja. Sastoji se iz dva dela, prvi se odnosi na opštu procenu mentalnog stanja, a uz pomoć drugog dela razdvajaju se pacijenti sa delirijumom u odnosu na one sa drugim kognitivnim poremećajima⁽²³⁾. To su: (1) akutni početak i fluktuirajući tok, (2) nesposobnost održavanja pažnje, (3) dezorganizovano mišljenje, (4) izmenjeno stanje svesti. Dva simptoma iz prvog dela i jedan iz drugog mogu značiti pojavu delirijuma. Prednost ovog testa je da je brza i laka identifikacija delirijuma i samim tim brže lečenje. Preporuke su da bi CAM trebalo vršiti svakodnevno kod pacijentima sa povećanim rizikom. Senzitivnost ovog testa je 94-100%, a specifičnost 90-95%⁽²⁴⁾.

CAM test za bolesnike se sastoji iz sledećih delova:

1. Da li postoji akutna promena mentalnog statusa pacijenta(akutno stanje)

2. Da li postoji poremećaj pažnje pacijenta, poremećaj fokusa mišljenja (nepažnja)
- 2B. Da li poremećaj pažnje ima flukturni tok, tj dolazi do poboljšanja i pogoršanja pažnje.
3. Da li pacijent ima dezorganizovano i inkoherentno razmišljanje, na pr priča nepovezano, prelazi sa teme iz teme bez značenja (dezorganizovano razmišljanje).
4. Procena nivoa stanja svesti pacijenta: normalno, hiperaktivno i osetljivo na najmanje stimuluse, letargično, hipoaktivno stanje, stupor i koma.
5. Da li je pacijent bio dezorijentisan tokom ispitivanja (dezorijentacija).
6. Da li je pacijent pokazivao probleme u sećanju tokom ispitivanja (poremećaj pamćenja).
7. Da li je pacijent imao poremećaj u percepciji, u vidu iluzija, halucinacija
- 8A. Da li je pacijent imao psihomotorne agitacije, u vidu grčeva, nevoljnih pokreta, naglih promena položaja tela.
- 8B. Da li je pacijent imao smanjene motorne aktivnosti, hipoaktivnost.
9. Da li postoji poremećaj ritma spavanja, insomnija tokom noći ili spavanje tokom dana.

CAM dijagnostički algoritam:

Algoritam 1: akutni ili flukturni tok- akutni poremećaj mentalnog stanja koje se može detektovati tokom pregleda ili opservacijom deciskih tehničara ili članova rodbine a flukturni tok je poremećaj mentalnog stanja tokom dana, naizmenične promene u pogoršavanju i poboljšavanju.

Algoritam 2: poremećaj pažnje pacijenta, nemogućnost praćenja i ponavljanje instrukcija, nedovoljna pažnja i koncentracija.

Algoritam 3: dezorganizovanost u razmišljanju pacijenta- dezorganizovano i inkoherentno razmišljanje pacijenta, pojava nelogičnih ideja, poremećen tok misli, promena u razgovoru sa teme na teme.

Algoritam 4: poremećaj nivoa svesti- procena nivoa svesti i ozbiljnosti mentalnog stanja pacijenta i njena procena: normalno, hiperaktivno, hipoaktivno, letargično, stupor, koma.

Dijagnoza delirijuma se postavlja ako su prisutni prvi i drugi algoritam i jedan od trećeg ili četvrtog algoritma. The Neelon and Champagne Confusion scale se sastoji iz tri testa - u prvom se ocenjuje kognitivna funkcija- pažnja, orijentacija i ispunjavanje zahteva, rezultati se ocenjuju od 1 do 14. Drugim testom se ispituju motorni i verbalni odgovori pacijenta, koji se boduju od 1 do 10⁽²⁵⁾. Fiziološki aspekti kod pacijenta- temperatura, krvni pritisak, saturacija kiseonikom, diureza su zadnji deo ispitivanja. Merenje se vrši u skali od 0 (minimalni odgovor) do 30 (normalna funkcija), rezultati ispod 20 pokazuju pojavu delirijuma, između 20 i 24 njegovo rano razvijanje, 25 i 26- pacijent nije razvio, ali je u velikom riziku, 27-30 indikuju normalnu kognitivnu funkciju⁽²⁶⁾.

Delirium writing test se zasniva na proceni motoričke sposobnosti bolesnika⁽²⁷⁾. Vrši se dan pre operacije i tokom postoperativnog perioda kada se proceni da je dromene mentalnog statusa. Procenjuju se motorički (pisanje, ispunjavanje naredbi) i verbalni odgovori.

Važno je istaći, što je zajedničko za sve prethodno nabrojane dijagnostičke metode je da je vreme testiranja pacijenta izuzetno značajno. Pacijenti koji se ispituju neposredno pre operacije mogu imati drugačije rezultate zbog anksioznosti od onih koji se testiraju nekoliko dana pre operativnog zahvata. Nakon operacije odgovori mogu biti lošiji ako se ispitivanje vrši u ranijem postoperativnom periodu, zbog prisustva bola, rezidualnih lekova i zdravstvenog statusa.

Zbog svojih prednosti u ovoj studiji je CAM bio test za detekciju delirijuma kod operisanih pacijenata.

1.1.3. Diferencijalna dijagnoza delirijuma

U diferencijalnoj dijagnozi delirijuma razmatramo sledeća stanja:

- Apstinencijalni alkoholni sindrom
- Delirium tremens
- Antifosfolipidni sindrom
- Demencija

Apstinencijalnu krizu sačinjavaju skup psihičkih i telesnih znakova koji se pojavljuju nakon što zavisnik prestane sa konzumacijom alkoholnih pića. Smetnje se pojavljuju u blažem obliku 5 do 6 sati nakon zadnje konzumacije alkohola a kompletna klinička se razvija u naredna tri dana. Svetska zdravstvena organizacija je osnovala komitet za proučavanje alkoholizma 1954-te godine. Ovaj komitet je definisao kliničku sliku nakon „odricanja“, ističući njen klinički značaj. U kliničkoj slici prevladava poremećaj sna (nesanica, površan i košmaran san), strepnja, strah, nemir, nemogućnost koncentracije, razdražljivost i sl., a moguće su i halucinacije. Od fizičkih znakova zastupljeni su tremor, znojenje, mučnina, ubrzan rad srca, parcijalni grčevi grupa mišića, a u krajnjem stadijumu pojava epileptičnih napada tipa grand mal⁽²⁸⁾.

Međunarodna klasifikacija bolesti i povreda(ICD-10) razluje dve vrste apstinencijalne krize:

- Apstinencijalna kriza bez komplikacija
- Apstinencijalna kriza sa delirijom tremensom.

Prema Wieseru, na pojavu delirijam tremensa uz smanjenje ili prestanak uzimanja alkoholnih pića, utiče i slabljenje adaptacionih mehanizama zbog dugotrajnog, kontinuiranog pijenja hroničnih bolesti, trauma ili operacija. Sutton je još 1813-te godine prvi put opisao delirijum tremens. Najčešće se javlja u srednjoj životnoj dobi, nažalost ima slučajeva neonatalnog delirijuma, koji se javlja kada trudnica preterano konzumira alkohol⁽²⁹⁾.

Dijagnostički kriterijumi za delirijum tremens:

- Smanjena sposobnost regovanja na spoljnje nadražaje i preusmeravanje pažnje na druge spoljne nadražaje
- Inkoherentno mišljenje
- Najmanje dva od ovih simptoma: poremećaj svesti, poremećaj percepcije(pogrešne interpretacije, iluzije, halucinacije), poremećaj sna(nesanica ili pospanost po danu), povećana ili smanjena psihomotorička aktivnost, dezorijentacija u vremenu, prostoru i prema ličnostima,

poremećaj pamćenja (nesposobnost pamćenja novih podataka ili nesposobnost sećanja starijih događaja)

- Hiperaktivnost autonomnog nervnog sistema (tahikardija, znojenje, hipertenzija)

Delirijum tremens može trajati nekoliko sati, do nekoliko dana, najčešće traje oko sedam dana, a krajnji ishod je terminalni san. Akutni delirijum nastaje naglo, sa dramatičnom slikom ili može nastupa postepeno, uz blažu kliničku sliku i manje izražene znakove, a može imati i prolongirano trajanje- subakutni tip. Delirijumu prethodi pogoršanje opšteg stanja alkoholičara, pogoršanje stomačnih tegoba, poremećaj sna, noćni strah, znojenje⁽³⁰⁾.

Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom je hematološko oboljenje koje se karakteriše ponajjajućim venskim i arterijskim trombozama. Stvaraju se antitela koja su usmerena na fosfolipide, kao što su antikardiolipinskih antitela, antifosfolipidilserinska antitela i druga. Antifosfolipidni sindrom se može javiti u izolovanoj formi ili u sklopu sistemskih oboljenja, kao što su sistemski eritemski sindrom, Sjogrenov sindrom, Behčetoova bolest, reumatoidni artritis. Takođe može se javiti kod sistemskih infekcija- sifilis, HIV malarija, hepatitis C, prilikom upotrebe nekih lekova- Propranolol, Fenitoin, Interferon alfa, Hidralazin, Amoksicilin. Pojedina istraživanja su ukazala na genetsku predispoziciju za nastanak ovog sindroma, zbog čega je podela na primarni i sekundarni antifosfolipidni sindrom. Glavni poremećaj je u zgrušavanju krvi(koagulacija), ali tačan mehanizam još uvek nije poznat, pretpostavlja da se luče autoantitela protiv faktora koagulacije, aktivira vaskularni endotel, povećava adherentost trombocita, i aktivira sistem komplekta. Do 5% pacijenta može da ima antitela, ali bez ikakvih simptoma, oko 30% bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom imaju antitela, ali samo 10% razvija antifosfolipidni sindrom. Na žalost, ne postoji način za identifikaciju njegove pojave, a osobe ženskog pola su češće pogođene (naročito u grupi sekundarnog antifosfolipidnog sindroma).

Kliničke manifestacije su:

- Česte tromboze dubokih vena ili tromboflebitisi
- Tromboze krvnih sudova mozga (cerebrovaskularni inzulti)
- Tromboze koronarnih krvnih sudova praćenih anginom pectoris ili infarktom miokarda
- Tromboza viscerarnih krvnih sudova- gangrena creva Budd-Chiari sindrom, poremećaj funkcije bubrega, poremećaj funkcije nadbubrežnih žlezda
- Tromboze krvnih sudova oka- amauroza i retinalna tromboza
- Gangrene prstiju na rukama i nogama zbog ponovljenih tromboza krvnih sudova na ekstremitetima
- Spontani pobačaji, naročito u poslednjem trimestru trudnoće, kao i prevremeni porađaji
- Trombocitopenija i anemija
- Tromboza plućnih krvnih sudova

Dijagnoza antifosfolipidnog sindroma se uspostavlja serološkim testovima na antikardiolipinska i antiglikoproteinska antitela, kao i kliničkom slikom i pregledom pacijenta. Analiza kompletne krvne slike, sa parametrima i faktorima koagulacije, kao i snimanje organa za koje se sumnja da postoji tromboza krvnih sudova (ultrazvučni pregled sa doplerom krvnih sudova ekstremiteta, ultrazvuk abdomena, eho srca skener i nuklearna magnetna rezonanca mozga), su dodatni pregledi kod sumnje na pojavu ovog sindroma. U profilaksi pojave tromboza primenjuje se Aspirin u dozi od 100mg dnevno, čime se postiže antiagregacioni efekat na trombocitima. Heparin i antikoagulantni lekovi se

koriste za antikoagulantnu terapiju, a kod trudnica se primenjuju ovi lekovi sa Aspirinom sve do 12 nedelja nakon porođaja, jer su oralni antikoagulantni lekovi kontraindikovani za vreme perioda trudnoće (Varfarin, Kumarin).

Demencija je progresivno smanjivanje intelektualnih sposobnosti i nekih mentalnih funkcija usled organskih uzroka. To je poremećaj starije dobi, a u njenoj osnovi su morfološke, histološke i biohemijske promene mozga, koje su prirodne promene procesa starenja. Predstavlja postupan gubitak mentalnih sposobnosti koji rezultuje gubitkom memorije, gubitku socijalnog ponašanja i promenama ličnosti. Dolazi do globalnog opadanja kognitivnih funkcija, koje zajedno sa promenama ličnosti mogu poremetiti profesionalnu aktivnost i socijalne veze pacijenta. Demencija narušava sposobnost osobe da samostalno obavlja svakodnevne aktivnosti.

U kriterijumima za demenciju su poremećaji kratkotrajnog i dugotrajnog pamćenja i barem jedan od sledećih poremećaja:

- oštećenje apstraktnog mišljenja
- oštećenje rezonovanja i planiranja
- poremećaj jezičkih funkcija
- poremećaj ličnosti

prema bolesnikovom svakodnevnom životnom funkcionisanju demencija se može podeliti na:

- lako dementne osobe koje mogu da žive samostalno
- umereno dementne osobe koje nisu sposobne da u potpunosti brinu o sebi i nisu sigurne bez osobe koja brine o njima
- teško dementne osobe koje nisu sposobne da vode samostalni život

Demencija kao klinički sindrom nastaje kao sindrom raznih oboljenja, kao što su infekcije koje utiču na mozak, postojanje tumora koji povećavaju moždani pritisak, nedostatak krvi i kiseonika u mozgu-cerebrovaskularne bolesti.

Etiološki demencije se dele na degenerativne i nedegenerativne.

Opšte osobine degenerativnih demencija su:

- posebna topografska distribucija patoloških promena
- specifičan patološki nalaz
- progresivni tok bolesti sa postepenim početkom
- češća genetička determinisanost u poređenju sa nedegenerativnim demencijama

Neuropsihološka klasifikacija demencija:

- kortikalne
- subkortikalne
- kortikalno-subkortikalne demencije

Za kortikalne demencije tipične su kombinacije afazičnih, agnostičkih i apraksičnih sindroma. Osneovne senzorne i motorne funkcije su očuvane. Subkortikalne demencije se karakterišu opštim usporavanjem svih kognitivnih funkcija, poremećajima pažnje, pamćenja, mišljenja.

Najčešće oboljenje koje daje kliničku sliku demencije je Alchajmerova bolest, koja je degenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema sa histološkim promenama u mozgu u vidu senilnih plakova i neurofibrilarnih klubadi. Javlja se posle 40-te godine i rizik raste sa starenjem. Kliničku sliku Alchajmerove bolesti karakterišu tri stadijuma:

- anamnestički stadijum (1-4 godine bolesti) - poremećaj epizodičkog i semantičkog pamćenja, sa teškoćama u prisećanju reči. U ovom stadijumu moguća je pojava i sekundarnih znakova bolesti, kao što su: depresivnost, razdražljivost, naglašenost premorbidnih crta ličnosti
- dementni stadijum (2-9 godina bolesti) - poremećaji pamćenja se pogoršavaju, razvija se afazija-agnozija-apraksija sindrom. Stepene dezorijentacije je veoma izražen, amnezija može biti toliko izražena da se ne prepoznaju članovi porodice
- vegetativni stadijum (7-14 godina bolesti) - bolesnik je trajnog vegetativnog stanja, bez mogućnosti hranjenja, kontrole sfinktera i komunikacijom sa drugim osobama. Dolazi do agitacije, halucinacija, sumanitih ideja, poremećaja spavanja i depresivnosti.

Starost je vodeći faktor za Alchajmerovu bolest, ona je proglašena četvrtim uzrokom smrtnosti u razvijenim zemljama. Posle kardiovaskularnih bolesti, raka i moždanih udara. Javlja se ranije kod autosomno-dominantno naslednih oblika bolesti. Identifikovana su četiri moguća gena sa ulogom u njenoj etiopatogenezi. Žene oboljevaju češće od muškaraca, a o uticaju alkohola, pušenja, dijabetesa podaci su kontradiktorni.

Simptomi Alchajmerove bolesti:

- poremećaj pamćenja - u početku bolesti su poremećaji sa epizodičkim pamćenjem. Prvo slabi pamćenje nedavnih događaja, anapretnom bolesti sećanja iz dalje prošlosti nestaju. Bolesnici imaju teškoće u inicijalnoj obradi učenih informacija na nivou semantičkog kodiranja. Na kliničkom planu poremećaji postepeno napreduju do anterogradne amnezije, sa simptomima sličnim amnestičkom sindromu.
- poremećaj jezičkih funkcija - dolazi do otežanog nalaženja reči i disnomije. U drugom dementnom stadijumu kompleks simptoma podseća na klasični sindrom transkortikalne senzorne afazije. Razumevanje govora i semantička organizacija govora postepeno, tokom vremena, se razgrađuju tako da profil jezičkog poremećaja biva gotovo identičan kliničkoj slici Vernikove afazije, u skladu sa tim repetitivni govor postaje otežan. Postoji jasna disocijacija između očuvanosti sintakse i niskih postignuća na semantičkim zadacima. Jedna od hipoteza o mehanizmu nastanka jezičkih poremećaja zastupa gledište o gubitku pristupa semantičkom znanju. Ovi bolesnici gube ditinktivne semantičke attribute pojmova, kao što su fizičke osobine i funkcije. U trećem stadijumu Alchajmerove bolesti razumevanje govora i verbalna produkcija bivaju sve više narušeni, sa izraženim teškoćama pronajenja reči, nemogućnosti ponavljanja govornih stimulusa, gubitkom čitanja i pisanja. Sa unapredovalom kliničkom slikom demencije, govorno-jezičke sposobnosti postaju izrazito redukovane, sve do nivoa globalne afazije ili mutizma
- poremećaji vizuospatialnih funkcija - gubitak sposobnosti vizuoperceptivnih diskriminacija i organizacije složene vizuelne figure. Mnogi bolesnici, već u početnom stadijumu nisu u stanju da se služe geografskom kartom. Bolesnici se gube u dobro poznatim prostornim relacijama
- poremećaj pažnje - bolesnici sa Alchajmerovom bolesti ispoljavaju teže poremećaji u raspodeli pažnje na veći broj stimulusa, nego u fokusiranju na jedan stimulus. Neki autori smatraju da je suštinski poremećaj sužen kapacitet pažnje. Prema jednoj hipotezi, poremećaj

pažnje nastupa zbog nemogućnosti inhibicije netačnih informacija. Ovi bolesnici ispoljavaju teškoće u inhibiciji dvosmislenih reče, što se odražava i na razumevanje rečenica.

- Poremećaj ponašanja - u sekundarne simptome se svstavaju poremećaji ličnosti i ponašanja. Ovde spadaju psihotične pojave, kao što su sumanite ideje i halucinacije, emocionalni poremećaji, izmene ličnosti. Sekundarni simptomi ugrožavaju i uznemiravaju članove porodice više od kognitivnih disfunkcija. Prvi znaci izmenjenog ponašanja su: zbunjenost, gubitak interesovanja, pasivnost, promene raspoloženja, zapuštenost. Neki bolesnici ispoljavaju simptome povišene psihomotorne aktivnosti, većina bolesnika je anksiozna od početka bolesti. U kasnijoj fazi pojavljuju se i agitirana stanja, a u odmakloj fazi i halucinacioni doživljaji.

Pored Alchajmerove bolesti druga značajna oboljenja koja uzrokuju kliničku sliku demencije su:

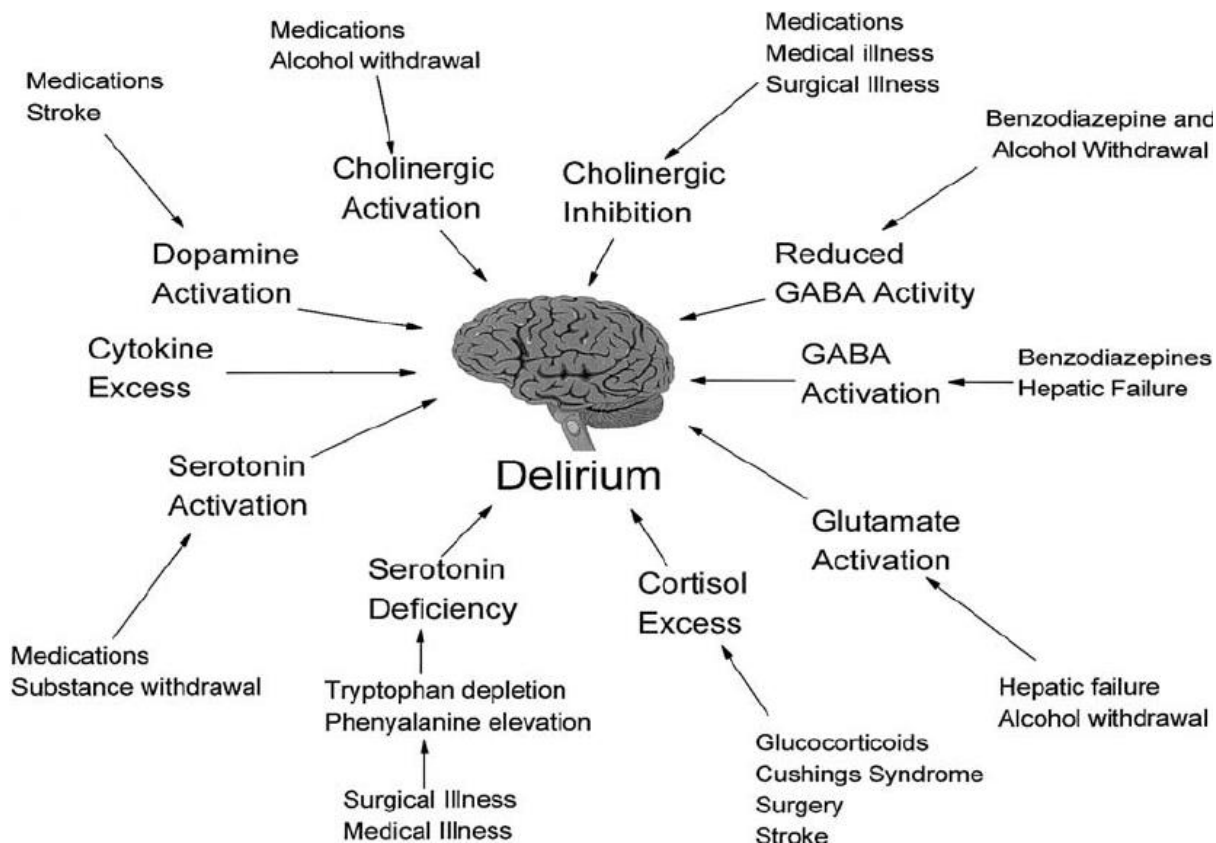
- Demencija Levijevih tela- po učestalosti je drugi ili treći tip demencije degenerativnog tipa sa zastupljenošću oko 15-20%. Bolest počinje između 62-ge i 74-te godine, znaci ove bolesti su poremećaji pažnje i vizuospacijalnih sposobnosti. Izraz lica poput maske i parkinsoni hod su sastavni deo kliničke slike. Moguće je da postoji više kliničkih slika ove demencije. Postoje retke porodične pojave, ali genetički faktor nije utvrđen, razlikuje se od drugih kortikalnih demencija zato što se odnosi na sve aspekte kognitivnog statusa, uključujući orijentaciju, pamćenje i jezičke funkcije. Karakteristična je pojava sumanutih ideja, delirijima i halucinacija
- Pikova bolest- zajedno sa demencijom frontalnog režnja i primarnom progresivnom afazijom se ubraja u sindrome izazvane fokalnom progresivnom atrofijom. Ona čini 2-3% svih demencija. Podjednako su zahvaćene osobe i muškog i ženskog pola, dužina trajanja je od 8 do 11 godina. Prvi simptomi nastaju u šestoj deceniji života, izmene ličnosti prethode pojavi kognitivnih disfunkcija u vidu apatije, dezinhibicije i impulsivnosti. Bolesnici zanemaruju održavanje lične higijene i koriste lascivne komentare, intimiziraju se nepoznatim osobama, šetaju neobučeni. Bolesnici sa Pikovom bolešću imaju osobinu da lutaju po okolini imaju pojačan nagon za ishranom, posebno povećanu želju za slatkišima
- demencija združena sa bolešću motornih neurona- udružene su sa različitim neurološkim entitetima. Ova demencija predstavlja novi kliničko-patološki entitet a nastaje u presenilnom periodu, a dužina bolesti iznosi 10-72 meseca. Neurološki simptomi se razvijaju obično 6-12 meseci posle bihejviolarnih poremećaja
- primarna progresivna afazija- je poremećaj jezičkih funkcija sa postepenim početkom i sporom progresijom, bez prisustva drugih kognitivnih disfunkcija u prve dve godine bolesti. Osnovne karakteristike su: Prvi simptomi nastaju između 40-te i 75-te godine života, muškarci oboljevaju češće od žena sa odnosom 2:1, dužina jezičkih poremećaja iznosi od jedne do petnaest godina, autopsijskim nalazom u 14 slučajeva dokazana je Pikova bolest kod 4, Krojfeld-Jakobova bolest kod tri, fokalna spongiforma degeneracija kod dva i nespecifične ćelijske promene kod dva bolesnika. Kriterijumi za primarnu progresivnu afaziju najčešće su podmukli početak i postepena progresija deficita u pronalaženju reči, imenovanju objekata ili poremećaja razumevanja već na nivou reči koje se manifestuju za vreme spontanog govora ili zapažaju kroz formalne neuropsihološke testove, dolazi do ograničenja u aktivnostima u svakodnevnom životu koji se odnose na jezičke poremećaje najmanje dve godine od početka bolesti. Prisutno je odsustvo značajne empatije, zaboravljanje nedavnih događaja, vizuospacijalnih poremećaja, deficita vizuelnog prepoznavanja ili senzomotornih disfunkcija unutar prve dve godine, akalkulija i ideomotorna apraksija mogu postojati i u prve dve godine bolesti, prihvatljivi su i blaži konstrukcioni poremećaji i perservacije sve dok nemaju

inhibitorni uticaj na sktivnosti svakodnevnog života. Druga područja poremećaja bolesnika mogu biti zahvaćena tek nakon dve godine, ali je jezik najoštećenija funkcija kroz sve vreme bolesti i propada brže od drugih kognitivnih funkcija.

- kortikobazalna degeneracija- je progresivno degenerativno oboljenje čiju kliničku sliku čini kombinacija kortikalnih disfunkcija u vidu apraksije, gubitka kortikalnog senzibiliteta i fenomena otuđene ruke, sa jedne strane, i poremećaja motiliteta u vidu parkinsonizma, sa druge strane. Neurološki profil demencije karakteriše dusegzekutivni sindrom, insuficijentna dinamička kontrola motorike, asimetrična apraksija, otežano slobodno prisećanje učenog materijala. Od drugih neuropsiholoških poremećaja navode se intelektualna efikasnost, usporenost mišljenja, dezorijentacija desno-levo
- demencija kod Parkinsonove bolesti- glavna karakteristika ove demencije je oštećenje planiranja, započinjenje i smene mentalne aktivnosti. Bolesnici sa Parkinsonovom bolešću na testu klasifikacije karata teško formiraju koncept, ispoljavaju veći broj grešaka u poređenju sa kontrolnom grupom. Komparativne analize demencije kod Parkinsonove bolesti i Alchajmerove bolesti ukazuju na razlike u poremećaju pamćenja. Kada se radi o zadacima prisećanja bolesnici sa Parkinsonovom bolešću imaju niža postignuća u poređenju sa normativnim vrednostima
- demencija kod Hantingtonove bolesti- Hantingtonova bolest je autosomno-dominantno nasledno oboljenje a ispoljava se demencijom i poremećajima ponašanja. Neurofiološki profil kod ove bolesti je sličan profilu demencije kod Parkinsonove bolesti
- demencija kod progresivne supranuklearne paralize- klinička slika obuhvata supranuklearnu oftalmoplegiju, pseudobulbarnu paralizu, dizatriju i rigidnost aksijalne muskulature tela. Bolest nastupa između 60-te i 70-te godine života i završava se letalnim ishodom u periodu od pet do sedam godina. Bolesnici imaju niža postignuća na zadacima pažnje složenijeg karaktera, koji zahtevaju serijsku obradu informacija, mentalnu fleksibilnost, apstrakciju i sposobnost rezonovanja. Ukoliko ime se ukloni vremensko ograničenje izvođenja zadataka ovi bolesnici postižu bolje rezultate. Vizuoperceptivni poremećaji se dovode u vezu sa oštećenjem pokreta očiju. U ponašanju je izražena apatija, inertnost, emocionalana dezinhibicija(nagli stupanj plača i smeha sa očuvanim afektom), razdražljivost i depresivnost
- vaskularne demencije- ove demencije zauzimeju drugo mesto po učestalosti iza Alchajmerove bolesti a ispred demencije Levijevih tela. Oko 80% ljudi iznad 65 godina boluje od demencije, a od vaskularne demencije kreće se od 9 do 89%. Mora se naglasiti da je ovaj sindrom najčešće krajni ishod ponavljanih ishemičnih epizoda. U multiinfarktne demencije infarkti velikih ili malih dimenzija raspoređeni su u subkortikalnim ili kortikalnim strukturama izazivaju raznovrsne kognitivne i bihejviolarne poremećaje koji se prema neuropsihološkom profilu mogu kategorizovati u kortikalne, subkortikalne ili globalne demencije. Neki od faktora udruženi sa povišenim rizikom za pojavu vaskularne demencije su starost, niska edukacija, hipertenzija, lezija bele mase, infarkt srca, atrofija mozga, kortikalni infarkti i češći padovi. Kontrola faktora rizika u okviru primarne demencije je najznačajnija strategija u sprečavanju pojava i razvoja vaskularne demencije. Ona se odnosi na lečenje hipertenzije, dijabetesa, kardioloških oboljenja, sistemskih oboljenja vezivnog tkiva i genetičko savetovanje u slučaju cerebralne autosomno dominantne arteriopatije za 19-ti hromozom

1.1.4. Patofiziologija delirijuma

Mehanizmi nastanka delirijuma nisu u potpunosti otkriveni i nisu u potpunosti otkriveni. Postoji nekoliko nekoliko hipoteza koje su povezale delirijum sa neuroinflamacionom procesom.



Preuzeto Flacker et al. J Gerontol Bio Sci.1999;54A:B239-B246

Stres povezan sa kardiohirurškim operacijama posebno uz upotrebu mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju, dovodi do sistemskog inflamatornog odgovora. Povišeni nivoi inflamatornih markera kao što su citokini, dovode do endotelene disfunkcije i do pormećaja u krvno-moždanoj barijeri. U tim uslovima mozak je oskupljiviji na neurološke disfunkcije prouzrokovane inflamacijom, što dovodi do mikrogljalne aktivacije koja može biti ključna u nastanku delirijuma⁽³¹⁾.

Delirijum je najverovatnije prouzrokovan disbalansom u sintezi, otpuštanjem i inaktivaciji neurotransmitera, koji su odgovorni za koordinaciju mišljenja raspoloženja i ponašanja njihovim disbalansom, smanjivanjem oksigenacionog metabolizma i inflamatornog procesa⁽³²⁾. Specifični neurotransmiterski sistemi koji su povezani sa nastajanjem delirijuma su glutamiski, dopaminski i holinergički. Povišen nivo dopamina i smanjen nivo acetilholina dovode do povećane neurološke oskupljivosti. Triptofan, koji je prekursor serotonina, i sinteza melatoninina takođe imaju značaja i svoju ulogu u nastajanju delirijuma⁽³³⁾. Fenilalanin koji se aktivno transportuje kroz krvno-moždanu barijeru zatim se konvertuje u DOPA i smanjuje nivo serotonina i dopamina takođe može biti značajan faktor za stvaranje uslova za ovu postoperativnu komplikaciju. Inflamatorni odgovor je stvaranje citokina interleukin-1(IL.1), IL-2, IL.6, tumour necrosis faktor i interferon- α , koji dovode do protrombotičnog stanja koje može dovesti do smanjene moždane vaskularizacije i povećavanjem nivoa dopamina i smanjivanjem acetilholina⁽³⁴⁾. Kod zdravih osoba talamus predstavlja filter za informacije koje dolaze do moždanog korteksa, neurotransmiterski disbalansa prouzrokovan bolešću ili lekovima dovodi do disfunkcije talamusa koje vodi ka delirijumu⁽³⁵⁾.

Razne druge teorije koje se fokusiraju na moždane kognitivne poremećaje su došli do zaključka da je osnovni poremećaj u komunikaciji između moždanih struktura. Ovo uključuje poremećaj u prefrontalnoj i parijentalnoj mreži ili subkortikalnih struktura- bazalnih ganglija, retikularnog sistema,

talamusa i cerebeluma⁽³⁶⁾. U kardiohirurgiji, upotrebom mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju i stressom pacijenta prouzrokuje značajan neuroinflamatorni odgovor⁽³⁷⁾.

Da bismo bolje razumeli mehanizme delirijuma i identifikovali pacijente sa povećanim rizikom možemo koristiti određene biomarkere. Nekoliko studija su istraživali biomarkere u srčanim oboljenjima, demenciji srčanoj insuficijenciji i u mnogim fazama delirijuma⁽³⁸⁾. Mnogi biomarkeri su povezani sa delirijumom i mogu biti značajan faktor u otkrivanju rizika, postavljanju dijagnozu i kvantifikovanjem delirijuma. U evaluaciji biomarkera neophodno je razmatranje komponenata inflamacije- endotelne disfunkcije, poremećene krvno-moždane barijere, neurološkim poremećajima koji su povezani sa kardiohirurškim operacijama i koji mogu dovesti do postoperativnog delirijuma. Prethodne studije su istraživale pro-inflamatorne, anti-inflamatorne i neurospecifične biomarkere⁽³⁹⁾. Istraživanja koja su pratila i IL-2 i TNF kod koronarnih pacijenata koji su operisana uz upotrebu kardiopulmonalnog bypassa, nije samo nađena veza između biomarkera i delirijuma već su definisani i nivoi za povećani rizik- 907,5U/ml i 10,95pg/ml⁽⁴⁰⁾. Visoki nivoi IL-2 su bili značajan faktor rizika za postoperativni delirijum nakon kardiohirurških operacija u studiji Baranai i Rothenhausler objavljene 2014. g.⁽⁴¹⁾ Prospektivna kohortna studija koja je pratila postoperativni delirijum povezala ga je sa povećanim vrednostima neopterina. Iako je dosta studija pokazalo povezanost nekih biomarkera sa ovom postoperativnom komplikacijom i dalje ne postoji dovoljno dokaza za povezivanjem nekih biomarkera i delirijuma⁽⁴²⁾. Međutim najnovija istraživanja pokazuju obećavajuće rezultate proučavajući S100B, IGF-1 i neke inflamatorne markere. Biomarker S100B je povezan sa delirijumom i akutnom moždanom disfunkcijom i smatrana je validan indikator poremećaja krvno-moždane barijere. Poremećaj krvno-moždane barijere sa neurološkim poremećajima, sa neuroinflamacijom mogu doprineti delirijumu i zbog toga S100B predstavlja podršku ovoj teoriji. Ubiqutin C-terminal hidrolaza1 (UCHL1) je neurospecifični enzim specifičana za traumatične moždane povrede i glavni je marker za povredu neurona. Dokazana je veza između ovog enzima i neurodegeneracije⁽⁴³⁾. Uloga UCHL1 u delirijumu još uvek treba da bude detaljnije ispitana i može nas dovesti do napretka u otkrivanju pacijenata sa povećanim rizikom za postoperativni delirijum, tako što bi neposredno nakon operacije znali stepen neuroloških oštećenja⁽⁴⁴⁾.

1.1.5. Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma

Faktore rizika za nastanak postoperativnog delirijuma možemo podeliti na:

- preoperativne
- intraoperativne
- postoperativne

Među preoperativnim faktorima rizika u objavljenim studijama izdvajaju se: godine pacijenta, dijabetes mellitus, hronična opstruktivna bolest pluća, hipertenzija, mentalni poremećaji, upotreba alkohola.

Kod intraoperativnih faktori često se išlo u pravcu povezivanja sa: dužinom trajanja operativnog zahvata, dužinom trajanja ekstrakorporalne cirkulacije, vrstom anestezije, vrstom operacije.

Postoperativni faktori koji su najčešće bili teme istraživanja su: dužina boravka na odeljenju intenzivne nege, vrsta opoida i analgetika, dužina trajanja intubacije postoperativne komplikacije.

Najznačajnije kliničke studije koje su istraživali etiološke faktore postoperativnog delirijuma došli su do sledećih rezultata:

- Prolongirana intubacija je bila statistički značajan faktor u studiji Kazmierski, Burhart, Stransky⁽⁴⁵⁾
- Vreme trajanja operacije, neadekvatni postoperativni nivoi kalijuma i natrijuma- Yildiizeli sa saradnicima⁽⁴⁶⁾
- Godine pacijenta, raniji psihički poremećaji, cerebrovaskularna bolest, postoperativna atrijska fibrilacija, dužina mehaničke ventilacije - Gosselt i saradnici⁽⁴⁷⁾
- Demencija, godine pacijenta, značajni komorbiditeti - Dasgupta i Dumbrell⁽⁴⁸⁾
- Starost pacijenta, postoperativna atrijska fibrilacija, depresija, preležani moždani udar - Thorsteinsdottir i saradnici, koji su bazirali studiju na osnovu radova koji se tiču postoperativnog delirijuma nakon kardiohirurških operacija prezentovanih na Web of Science, PubMed i Cinahl⁽⁴⁹⁾.

Faktori koji se odnose na vrstu hirurške intervencije su povezani sa stepenom operativnog stresa. Na primer kod operacija koje su praćene malim operativnim stresom, kao što je operacija katarakte postoperativni delirijum se javlja kod 4% bolesnika, u poređenju sa kardiovaskularnim operacijama gde se javlja oko 36% slučajeva⁽⁵⁰⁾.

1.2.1. Farmakološke intervencije nakon postoperativnog delirijuma

Identifikacija i korigovanje faktora rizika koji uključuju dehidrataciju, elektrolitični disbalans, anemiju su važni i potrebno je ih korigovati kod svakog pacijenta. I dok su ove nemedikamentozne intervencije, koje još uključuju i reorijentaciju, komunikaciju i održavanje normalnog ritma spavanja⁽⁵¹⁾, smatraju kao prva linija odbrane delirijuma, otkrivanje farmakoloških agenasa koji smanjuju incidencu i njegovo trajanje predstavlja veliki potencijal i novi način lečenja ove komplikacije. Uzevši u obzir dosadašnje nepoznavanje uzroka patofiziologije delirijuma dosadašnje terapije prevencije i tretman delirijuma su još uvek neadekvatne. Druga generacija antipsihotika je pokazala pozitivno sredstvo za profilaksu postoperativnog delirijuma, međutim samo jedno istraživanje u ovoj studiji se odnosilo na kardiohirurške pacijente⁽⁵²⁾. Druga istraživanja su pokazala da preoperativna upotreba antipsihotika povećavaju rizik za pojavu postoperativnog delirijuma, jer njihova upotreba može dovesti do neurotransmiterskog disbalansa.⁽⁵³⁾ Postoperativni bol može takođe biti veoma značajan faktor u razvijanju postoperativnog delirijuma⁽⁵⁴⁾. Kod kardiohirurških operacija vrši se vrši incizija, na sternumu, ekstremitetima pacijenta i zato je povećan postoperativni bol u odnosu na druge vrste operativnih zahvata. Ketamin je jedan od lekoava izbora za ublažavanje bolova, ali može dovesti do povećanog rizika za delirijum, kao i potencijalne halucinacije⁽⁵⁵⁾. Uobičajena analgezija nakon kardiohirurških operacija podrazumeva upotrebu opijata koji kao što su Morfin, Hidromorfonon, mogu imati mnoge negativne efekte, kao što su povraćanje, muka, ileus, pogoršanje funkcije jetre i pluća. Opoidi takođe povećavaju rizik za pojavu delirijuma posebno kod starijih pacijenata.⁽⁵⁶⁾ U razmatranju optimalne kontrole postoperativnog bola izbor odgovarajuće sedacije je veoma važno u razmatranju smanjenja pojave postoperativnog delirijuma. Ravnoteža u balansu analgezije i sedacije je ključno za oporavak pacijenta nakon kardiohirurške operacije. Lek izbora u Jedinici intenzivne nege je onaj koji dovodi i do sedacije i analgezije.⁽⁵⁷⁾ Dexmedetomidine je selektivni α receptor agonista koji istovremeno povećava sedaciju i analgeziju. Treba uzeti negativne kliničke efekte ovih lekova koji uključuju: bradikardiju, hipotenziju, koje su povezane sa većim dozama ovih lekova. Studija koja se bavila poređenjem sedacije Dexometomadina i Profolola u Intenzivnoj nezi nije došla do značajne razlike u pojavi bradikardije i hipotenzije kod upotrebe ova dva leka⁽⁵⁸⁾. Tipična sedacija u Intenzivnoj nezi podrazumeva upotrebu benzodiazepina i ili sa propofolom. Povezanost benzodiazepina i delirijuma je već dokazana i zato je mnogim istraživanjima cilj bio da porede ove lekove sa Dexometomatinom⁽⁵⁹⁾.

Haloperidol je lek izbora za pacijente sa delirijumom na našoj Klinici za kardiohirurgiju KCS, kao i u bolnicima širom sveta, što zbog dostupnosti, što zbog razvijenog iskustva kliničke primene. Iako terapija antipsihoticima može smanjiti simptome nemira i druge bihejviolarne karakteristike delirijuma, nije dokazano da ovakva vrsta terapije zaista poboljšava ishode delirijuma⁽⁶⁰⁾. Klinička praksa nam ipak dokazuje pozitivne efekte primene Haloperidola ali novija istraživanja da primena atipičnih antipsihotika mogu uticati na smanjenje trajanja delirijuma. Risperidon, kao atipični antipsihotik, pokazuje pozitivne rezultate međutim potrebna su dalja ispitivanja⁽⁶¹⁾.

1.3.1. Lekovi koji su povezani sa delirijumom

Starije osobe koriste mnogo više lekova u odnosu na druge starosne grupe i senzitivniji su na njihovu interakciju i time imaju veći rizik za postoperativni delirijum⁽⁶²⁾. Hurwitz je došao do podataka da je grupa pacijenata godina 70-79 imala tri puta veću interakciju od onih godina 40-45. Najveći rizik je kod upotrebe antihipertenziva, antiparksonitika, psihotropna⁽⁶³⁾. Opoidi i antiholinergički lekovi su najviše povezani sa postoperativnim delirijumom. Opoidi, najviše Meperidin, utiču na neurotransmitere (acetilholin i serotonin) i imaju direktno neurotoksično i antiholinergično dejstvo koje mogu dovesti do delirijuma (indirektni efekti mogu biti prouzrokovanim njihovim metaboličkim produktom normeperidinom)⁽⁶⁴⁾.

1.4.1. Koronarna bolest srca

Koronarna ili ishemijska bolest srca je naziv za grupu bolesti koja nastaje usled smanjenog protoka kroz koronarne arterije. Najčešći uzrok smanjenog protoka je ateroskleroza, tako da nastaje stanje smanjenje ponude i povećane potrebe srčanog mišića za kiseonikom. Na početku 20-og veka od kardiovaskularne bolesti je umirao tek svaki deseti stanovnik, da bi na početku 21-og taj broj porastao na svakog trećeg. Svake godine umire oko 17 miliona stanovnika.

Anatomski postoje dve glavne koronarne arterije- desna i leva koronarna arterija. Leva se posle kraćeg dela deli na dve grane- prednju silaznu (LAD) i cirkumfleksnu (Cx) arteriju. Leva i desna koronarna arterija izlaze iz aorte i snabdevaju krvlju tj kiseonikom i hranljivim materijama srce i samimim tim omogućavaju njegov normalan rad i funkcionisanje.

Oblici koronarne bolesti srca:

- Stabilna angina pectoris
- Akutni koronarni sindrom, koji čini- nestabilna angina pectoris i akutni infarkt miokarda
- Iznenađna srčana smrt
- Srčana insuficijencija
- Poremećaji srčanog ritma-aritmije
- Asimptomatična koronarna bolest srca-ishemija bez simptoma.

Etiologija- ateroskleroza je najčešći uzrok koronarne bolesti. Dolazi do stvaranja fibroznog plaka ili fibrolipidnog (povećano stvaranje LDL-lipoproteina), tako da se smanjuje lumen koronarne arterije. Suženje od 50-75% je već značajno a preko 75% je povezano sa anginom pectoris. U početku se simptomi javljaju u naporu jer su tada potrebe srčanog mišića za kiseonikom veće, a ponuda mala. Nagomilavanjem masti arterija se sve više sužava i simptomi se javljaju i u mirovanju. Pored masti

plak sadrži i fibrozno tkivo koje je po strukturi čvršće od masnog tkiva. Prema količini masnog i fibroznog tkiva aterosklerotski plak može biti stabilan i nestabilan. Stabilan plak ima više fibroznog tkiva, pa takav plak ređe puca. Često se u plak ugrađuju i soli kalcijuma. Nestabilan plak ima više masnog tkiva, pa je opasniji, često može da pukne i na tom mestu stvoriti tromb koji može zatvoriti arteriju. Tromboza takođe dovodi do smanjenja lumena ili okluzije koronarnih sudova. Najčešće dolazi zbog pucanja aterosklerotskog plaka i oslobađanja trombogenog materijala, koja dovodi do tromboze suda. Može doći do kritične stenozе, kada se iscrpljuju kompenzacioni mehanizmi i dolazi do potpune okuzije srčane arterije. Tada se javlja akutni koronarni sistem(nestabilna angina pektoris akutni infarkt miokarda). Retki uzroci su razne vrste embolija, vaskulitisi(Takajaši arteritis Kavasaki sindrom) , a u retkim slučajevima i disekcija aorte.

Smanjeni protok krvi kroz srčane sudove pokreću ishemijsku kaskadu, dolazi do do aktiviranja aneorobnog metabolizma, što dovodi do stvaranja mlečene kiseline(laktati), koji izazivaju acidozu. Usled smanjen količine kiseonika i acidoze smanjuje se kontraktilnost srčanog mišića, povećava se pritisak i njegovo opterećenje. Dolazi do aktivacije simpatikusa-povećanje perifernog otpora. srčane frekvence, čime se povećava potreba srca za kiseonikom, dolazi do ishemije srčanih ćelija, što može dovesti do akutnog infarkta miokarda.

Faktori rizika koronarne bolesti su:

- godine života- rizik od koronarne bolesti se linearno povećava u zavisno od godina života. Kod žena nije veliki rast pre menopauze, nakon pedesete godine je rizik skoro isti kao kod muškaraca, a od šezdesete godine su izjednačeni
- holesterol- 1% povećanje serumskog holesterela povećava rizik od koronarne bolesti za 2%. Značajna je ne samo ukupna koncentracija holesterela u krvi, već i odnos njegovih lipoproteinskih frakcija. Najveći njegov deo u krvi se nalazi u obliku LDL-holesterola(oko 70%), a on ima štetno, aterogeno delovanje. Manja frakcija HDL-holesterolima zaštitni efekat na proces arterioskleroze, poremećaj njihovog odnosa u korist LDL-holesterola, značajno povećava rizik.
- pušenje- rizik od infarkta miokarda je za oko 35% veći nego kod nepušača. Kod pušača rizik se povećava brojem popušanih cigara, a i godine pušenja takođe utiču na rizik- nakon trideset godina duplo je veći nego nakon deset godina. Pasivni pušači imaju takođe povišen rizik za 23%.
- krvni pritisak- kod TA većeg od 120/85mmHg rizik se povećava linearno. Kad je dijastolni pritisak povišen rizik se još više povećava. Kad je sistolni pritisak 160mmHg rizik se trostruko povećava. Kad je dijastolni pritisak 100mmHg rizik se povećava pet puta.
- fizička neaktivnost- neaktivnost značajno povećava rizik od infarkta srca. Rizik značajno opada ako osoba vežba između 2,5 i 3,5 sata nedeljno. Fizička aktivnost pri čemu je potrošnja kiseonika veća od 35ml/kg/min značajno smanjuje rizik od koronarne bolesti.
- diabetes mellitus- dijabetes je odgovoran za oko 60% svih smrtnih slučajeva od koronarne bolesti. Naročito kod tip I(insulin zavisni) nastaju difuzna suženja koronarnih arterija ili intramuskularnih krvnih sudova. Značajan je faktor rizika i za slabost srca.
- gojaznost- povećava rizik od koronarne bolesti jer je u najvećem broju slučajeva povezana sa drugim faktorima rizika. Bitna je i građa gojaznih osoba- kod gojaznog stomaka, a manje količine sala oko kukova(lošiji odnos bokovi:struk).
- alkohol- umereno konzumiranje, posebno crvenog vina ima protektivno dejstvo jer se povećava HDL frakcija holesterola. Kod konzumiranja velikih količina alkohola raste rizik od koronarne bolesti i ubrzava se moždana ateroskleroza.

- bubrežna insuficijencija- kod dijaliziranih pacijenata rizik se povećava više od deset puta. Uzroci su multifaktolijarni.

Angina pectoris se najčešće dijagnostikuje pomoću: EKG u miru i u naporu, stres EHO testa i najvažnijeg- kronarografija.

Terapija se deli na: neinvazivnu (medikamentoznu) i invazivnu. Lekovi koji se koriste u neinvazivnoj terapiji najčešće su: antiagregacioni lekovi, beta blokatori, nitrati, kalcijumski antagonisti, statini, ACE inhibitori, AT inhibitori. U invazivnu terapiju spada: PTCA, ugradnja stenta, i hirurška revaskularizacija miokarda. Perkutana transluminalna koronarna angioplastika (PTCA) se izvodi radi otvaranja zapušenih koronarnih sudova i omogućavanje krvotoka. Dva sata pre ove procedure pacijentu se ordinira klopidozole (Plavix) i pacijent je budan za vreme intervencije. Kateter se preko femoralne ili radijalne arterije do srčanih sudova. Uz pomoć rentgen aparata kardiolog može videti i identifikovati tačno mesto suženja. Zatim se plasira žica koja služi kao vodič i preko nje balon do mesta suženja naduva se i na taj način pritiskajući plak širi koronarnu arteriju i krvni protok kroz nju. Nakon ispražnjenja balon se vraća a žica ostaje. Krvni sud se ponovo angiografski snima i dobija se rezultat procedure tj da li je povećana prohodnost. Stent je metalna cevčica koja se uvede do suženog ili zapušenog krvnog suda i zatim se raširi putem balona i ostaje utisnut u unutrašnju stranu krvnog suda. Jednom plasiran stent ostaje zauvek u zidu srčanog suda. Postoje različite vrste stentova i svake godine se vrše istraživanja da bi došlo do što boljih dugoročnih rezultata. Hirurška revaskularizacija miokarda je još uvek najčešća i najvažnija metoda lečenja koronarne bolesti. Ovom operacijom se vrši premoščavanje suženih srčanih krvnih sudova pomoću graftova- venskih (delovi venskih sudova sa donjih ekstremiteta) ili arterijskih (leva i desna unutrašnja grudna arterija, radijalna arterija). Operacije se vrše uz pomoć mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju koja zamenjuje rad srca i pluća ili na tzv kucajućem srcu kada se ne koristi mašina za ekstrakorporalnu cirkulaciju a anastomoze se vrše na kucajućem tj srcu koje radi.

1.5.1. Oboljenja srčanih valvula

Srčani zalisci su složene strukture i mogu se shvatiti, zbog svoje funkcije, kao ventili. Nalaze se između pretkomore i komore i između komore i krvnog suda koji izlazi iz srca. Postoje četiri srčane valvule:

- Mitralna valvula
- Aortna valvula
- Trikuspidna valvula
- Pulmonalna valvula

Za njihovu normalnu funkciju potrebna je normalna srčana struktura i funkcija. Kod bolesti srčanih zalistaka postoji poremećaj njihove funkcije, bilo da je u pitanju stenoza, pa krv otežano protiče ili da je u pitanju insuficijencija, pa krv se vraća unazad. Ovi procesi dovode do povećanog srčanog opterećenja i njihovo oštećenje se sve više povećava i sa vremenom dolazi do srčanog popuštanja i srčane insuficijencije.

Najčešća stečena oboljenja srčanih valvula su aortna stenoza (suženje aortne valvule i smanjen protok krvi iz leve komore u aortu) mitralna insuficijencija (neadekvatno zatvaranje listića mitralne valvule što prouzrokuje vraćanje krvi iz leve komore u levu pretkomoru), aortna insuficijencija (neadekvatno

zatvaranje listića aortne valvule i krv se vraća iz aorte u levu komoru), mitralna stenoza(sužavanje otvora mitralne valvule i otežano proticanje krvi iz leve pretkomore u levu komoru) i trikuspidalna insuficijencija(neadekvatno zatvaranje listića trikuspidalne valvule i vraćanje krvi iz desne komore u desnu pretkomoru).

Više je uzročnika zašto dolazi do oboljenja srčanih valvula. Kod aortne stenoze i insuficijencije najčešći uzrok je degenerativno oboljenje samih listića ove valvule. Neke srčane mane mogu biti predisponirajući faktor ili ubrzati ovaj degenerativni proces, a najčešća i najznačajnija je bikuspidna valvula(normalna aortna valvula podrazumeva tri listića, dok kod bikuspidne postoje dva). Kod mitralne insuficijencije najčešće dolazi do prolapsa nekog od segmenata listića mitralne valvule usled rupture horde za taj deo listića ili miksomatozne degeneracije, koja dovodi do remodelovanja leve komore u sklopu sekundarnih kardiomiopatija. Mitralna stenoza najčešće nastaju u sklopu reumatske groznice, a može biti uzrokovana i usled degenerativnih promena. Trikuspidalna najčešće nastaje kao posledica mitralne insuficijencije.

Simptomi i znakovi ove bolesti su podmukli i često dolaze kad je bolest već odmakla u svom procesu. Pacijenti su u početku najčešće asimptomatski. Oni su često nespecifični, zavise i od stepena oboljenja srčanog zaliska, ukupne srčane funkcije, drugih bolesti srca(koronarna bolest), kao i brojni drugi faktori i oboljenja. Najčešće se javljaju: otežano disanje i nedostatak vazduha, pritisak u grudima, malaksalost, kašalj, poremećaji i gubitak svesti, poremećaji srčanog ritma, oticanje nogu i trbuha.

Etiološki najznačajni su degenerativni procesi kod starijih osoba, koji dugo traju i nisu na vreme uočeni. ostali uzroci koji mogu uticati na njihovu funkciju su: koronarna bolest srca urođene bolesti srca, kardiomiopatije, zapaljenski procesi na srcu i zaliscima

Dijagnoza se najpre postavlja anamnezom(detaljnim razgovorom sa pacijentom) i kliničkim pregledom. Na osnovu anamnestičkih podataka simptoma i znakova, nalaza srčanih šumova i drugih karakterističnih kliničkih pokazatelja može se pretpostaviti o kojoj se bolesti srčanoč zaliska radi. Potvrđuje se ehokardiografskim i transtorakalnim ultrazvučnim pregledom kojima se prikazuje tačna struktura i funkcija, kao i težina eventualnog oboljenja. Kateterizacija je neophodna dijagnostička metoda kojom mogu da se izmere pritisci u srčanim šupljinama, time i stepen bolesti, a takođe je neophodna u utvrđivanju eventualnog koronarnog oboljenja. Ergometrija je metoda kojom se procenjuje funkcionalna sposobnost bolesnika, eventualna slabije nadoknade kiseonikom i procenu opasnosti aritmija prilikom opterećenja. Holter EKG beleži 24 sata srčani rad i eventualne poremećaje srčanog ritma koje mogu biti uzrokovane bolestima srčanih zalistaka.

Lečenje u odnosu na stepen oboljenja srčanog zaliska može biti konzervativno i hirurško. Konzervativno lečenje pre svega deluje simptomatski i korisno je u početnim stadijumima, ali je značajno naglasiti da ne sprečava napredovanje bolesti. Umesto obololelog zaliska ugrađuje se veštački, mehanički ili biološki, a u nekim slučajevima moguća je i rekonstrukcija zaliska. U našoj zemlji ova oboljenja se veoma često otkrivaju i dijagnostikuju u odmaklom stadijumu, kada već ne postoje uslovi za rekonstrukciju pa je zamena najčešći izbor vrste ove operacije. Nakon operacije kod ugradnje bioloških valvula neophodno je da pacijent koristi narednih 6 meseci antikoagulatne lekove, a kod veštačkih doživotno. Biološki zalistak najčešće traje oko deset godina i pravi se od svinjskog ili goveđeg zaliska. Potrebna je antibiotska zaštita svake invazivne procedure. Operativno lečenje može biti i minimalno invazivno-transkateterska implantacija zaliska koja se najčešće koristi za bolesti aortne valvule kod kojih je rizik od standardne procedure izuzetno visok.

1.6.1. Mašina za ekstrakorporalnu cirkulaciju

Većina kardiohirurških operacija se izvodi uz upotrebu mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju. Kardio-pulmonarni bypass preuzima funkciju srca i pluća tokom operacije i obezbeđuje odgovarajući krvotok i oksigenizaciju u telu pacijenta. Srce i pluća su „trenutno nefunkcionalni“ da bi se stekli uslovi za izvođenje većine kardiohirurških operacija. Perfuzionisti su zaduženi za adekvatnu funkciju mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju, uz adekvatnu saradnju sa anesteziologom i hirurgom. U koronarnoj hirurgiji se upotrebljava kada je procenjeno da operacija na kucajućem nije moguća, a pri operaciji valvula zbog otvaranja srčanih struktura. Potrebna količina krvotoka se izračunava na kvadratni metar telesne površine koja se dobija pomoću dijagrama telesne visine i težine pacijenta. Odgovarajući protok održava srednji arterijski pritisak od 50 do 70 mmHg. Aspiriranjem krvnih gubitaka i vraćanjem u cirkulaciju održava se adekvatni volumen krvi, takođe postoji i mogućnost transfuzije krvnih jedinica. Invazivnim anesteziološkim tehnikama sve vreme operacije se prate protok i arterijski pritisak, a perfuzija tkiva određivanjem acidobaznog sastava krvi, nivoa hemoglobina i elektrolita u serumu. Hirurg plasira vensku kanilu u desnu pretkomoru, donju venu kavu femoralnu venu i uklanja krv iz tela. Kanila je povezana sa sistemom koji je ispunjen izotoničnom kristaloidnom solucijom. Venska krv koja je uklonjena iz tela je filtrirana, ohlađena ili ugrejana, oksigenovana i tada se vraća nazad u telo pacijenta. Kanila kojom se vraća oksigenizovana krv je najčešće u ascendentnoj aorti a može biti i u femoralnoj arteriji. Pacijentu se ordinira Heparin, zbog preventive zgrušavanja krvi i Protamin nakon odvajanje od mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju da bi neutralisao efekte Heparina. Tokom operativnog zahvata održava se hipotermija, obično od 28c do 32c.

Kardiohirurške procedure pri kojima se koristi kardio-pulmonarni bypass:

- Koronarna hirurgija
- Zamena ili rekonstrukcija srčanih valvula
- Rekonstrukcija septalnih defekta (atrijalni septalni defekt, ventrikularni septalni defekt, atrioventrikularni septalni defekt)
- Operacija kongenitalnih srčanih anomalija (Tetralogija Fallot, transpozicija velikih krvnih sudova)
- Transplatacija (transplatacija srca, srčano-plućna transplatacija)
- Operacije velikih aneurizmi (aneurizma ushodne aorte, aneurizma torakalne aorte)
- Plućna tromboendarterektomija
- Plućna trombektomija

1.6.2. Delovi mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju

Mašina za ekstrakorporalnu cirkulaciju se sastoji iz dve funkcionalne jedinice, pumpe i oksigenatora koji uklanja krv je relativno sa manjkom kiseonika iz tela pacijenta i zamenjuje krvlju obogaćenom kiseonikom.

Osnovni delovi mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju su:

- Arterijska linija
- Venska linija
- Roler pumpa
- Sistem za sukciju
- Venski rezervoar
- Oksigenator
- Vent
- Izmenjivač toplote
- Koronarna perfuzija

Arterijskom linijom oksigenisana krv uz pomoć roler pumpe vraća u organizam. Njen završni deo je kanila koja je najčešće u ascedentnoj aorti ali može biti i u zajedničkoj femoralnoj arteriji, arteriji subklaviji i aksilarnoj. Kod oksigenatora u rezervoaru nalazi se filter koji zadržava mehuriće vazduha, time sprečavajući eventualne mikroembolijske komplikacije.

Venska linija drenira vensku krv iz desnog srca u oksigenator, preko kanila koje su u desnoj pretkomori ili u gornjoj i donjoj šupljij veni. Drenaža se vrši spontano, pod uticajem zemljine teže količina je određena centralnim venskim pritiskom, otporom u mašini za ekstrakorporalnu cirkulaciju, uticajem lekova, simpatikusa i anestezije.

Roler pumpa se sastoji iz dva valjka koji se nalaze u eležištu i koji potiskuju i gnječe plastičnu cev čime se potiskuje tečnost u njima i ne kompromituje se sterilnost tečnosti.

Sistem za sukciju omogućava sukciju tečnosti iz srčanih šupljina, perikarda pleuralnih duplji i vraćanje kroz oksigenator u cirkulaciju pacijenta. Krv koja se vraća u cirkulaciju prolazi kroz mikrofilter, u kome se zadržavaju partikuli fibrina koagulumi i izmenjeni elementi krvi.

Vent sprečava povećanu količinu krvi u srcu koja bi otežala rad hirurгу, povećava se potrošnja kiseonika, ugrožena je protekcija srca zbog prisustva tople krvi i može doći do ishemičnih lezija.

Izmenjivač toplote se nalazi u oksigenatoru i kroz njega prolazi hladna, odnosno topla voda, hladeći ili grejući krv, tj telo pacijenta. Cilj systemske hipotermije je da se ohladi pre svega srce tj miokard.

Koronarna perfuzija se koristi po skidanju kleme sa aorte i njen nastavak se povezuje sa venskim graftovima, a polazi iz arterijske linije kao bočna grana, čime se vrši prevencija eventualnih ishemičnih lezija.

1.6.3. Istorijat mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju

Maximillian von Frey, austrijski fiziolog, je konstruisao prvi prototip srce-pluća mašine 1885.g u Lajpcig univeritetu, koja na žalost, nije bila efikasna i upotrebljiva do otkrića Heparina 1916-te, koji sprečava koagulaciju. Sovjetski naučnik Sergej Brukhonenko je dizajnirao 1926-te god mašinu za telesnu perfuziju u eksperimentima sa životinjama. Clarence Dennis je prvi izveo operaciju na otvorenom srcu uz upotrebu CABG petog aprila 1951 godine u Univerzitetškoj bolnici u Minesoti. U

godinama nakon toga vršeni su razni labaratorijski eksperimenti, uglavnom sa psima, koji su zajednički nazvani Iron Heart, uključujući naučnike sa Birmigemnskog Univerziteta, kao i Dr Russell Nelsona iz Jute. Tokom 40-tih Ruski naučnik Sergej Brukhonenko je nastavljajući svoja istraživanja, konstruisao mašinu nazvanu Autojesor koja je mogla da zameni srce živog organizma. Autojesor je održavao krvotok i oksigenizaciju glave psa održavajući osnovni nivo svesnosti i zaključivanja. Iako se ova mašina može sada smatrati dosta zaostala, ipak je doprinela u daljem istraživanju i otkriću ECMO mašina. Prvu uspešnu mehaničku potporu cirkulacije je upotrebio trećeg Jula 1952. g Forest Dewey Dodrill u saradnji sa General Motors tokom operacije na mitralnoj valvuli. Mašina je kasnije bila u upotrebi kao potpora funkciji desne komore. Prvu uspešnu operaciju na otvorenom srcu na čoveku uz upotrebu mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju je izveo John Gibbon 1953. g u Thomas Jefferson Hospital u Filadelfiji pri operaciji atrijalnog septalnog defekta kod osamnaestogodišnje devojke. Sredinom pedeskupih John W.Kirclin sa saradnicima je nastavio sa razvojem Gibbonove mašine i nejnomo upotrebom u kliničkoj praksi. Oksigenator je prvi put konstruisao u sedamnaestom veku Robert Hooke i razvio se u praksi ekstrakorporalne cirkulacije u eksperimentima Francuskih i Nemačkih fiziologaa u devetnaestom veku. Kod bubble oksigenatora ne postoji barijera između krvi i kiseonika, zbog toga se zovu „direktno kontaktni“ oksigenatori. Kod membranskih ne postoji direktan kontakt između krvi i kiseonika i tako se smanjuje „trauma“ krvi u kontaktu sa oksigenatorom. Mnogo studija nakon šesdetih godina se fokusirao na razmenu gasova i slabosti membranske barijere, što je dovelo dorazvoja visoko razvijenih mikroporusnih fibro oksigenatora, koji će zameniti direktno kontaktne oksigenatore u kardiohirurškim operacijama.

2. CILJEVI RADA

Ciljevi ove studije bili su:

- Da se utvrdi da li postoji razlika u pojavi postoperativnog delirijuma kod bolesnika sa oboljenjem valvula u odnosu na grupu bolesnika sa koronarnom bolešću.
- Identifikacija faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod grupe bolesnika sa koronarnom i grupe bolesnika valvularnom bolešću.
- Analiziranje razlike između značajnih faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i pacijenta sa oboljenjem srčanih valvula.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Vreme i mesto istraživanja

Na Klinici za Kardiohirurgiju KSC urađena je 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.

3.2. Jedinice posmatranja

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).

Veličina uzorka je izračunata za verovatnoću pojave greške tip I od 5%, uzimajući u obzir prevalenciju pojave delirijuma u opštoj medicinskoj populaciji i populaciji kardiohirurških pacijenata, kao i odnos 1:1 pacijenata bez delirijuma prema pacijentima sa delirijumom.

Iz studije se isključeni pacijenti sa oboljenjem ushodne aorte(aneurizma ili disekcija ushodne aorte), pacijenti sa tumorom srca(miksemi 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), čije su karakteristike i prednosti prethodno opisane.

3.3. Faktori rizika

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:

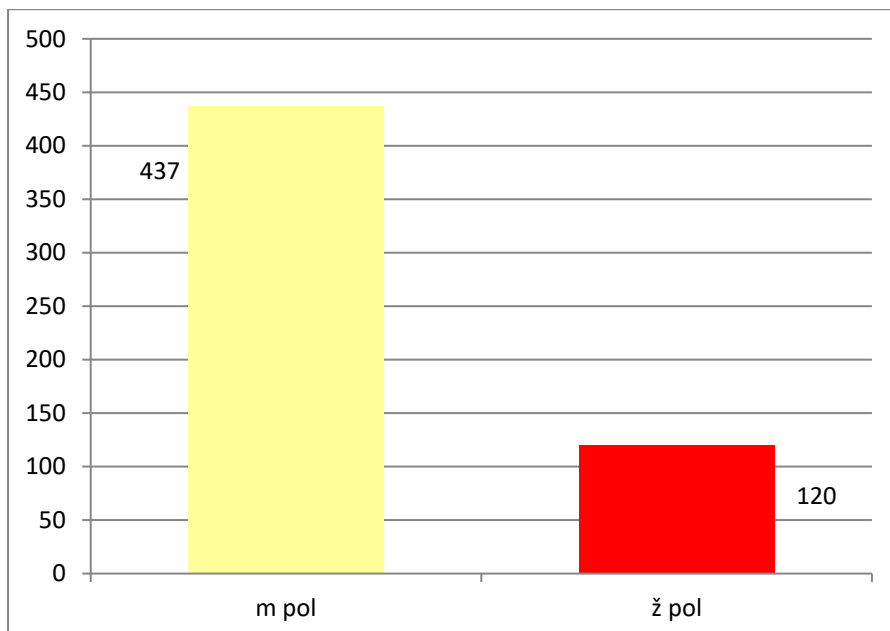
- inotropna potpora
- postoperativna fibrilacija
- trajanje intubacije
- postoperativna transuzija

3.4. Ispitanici

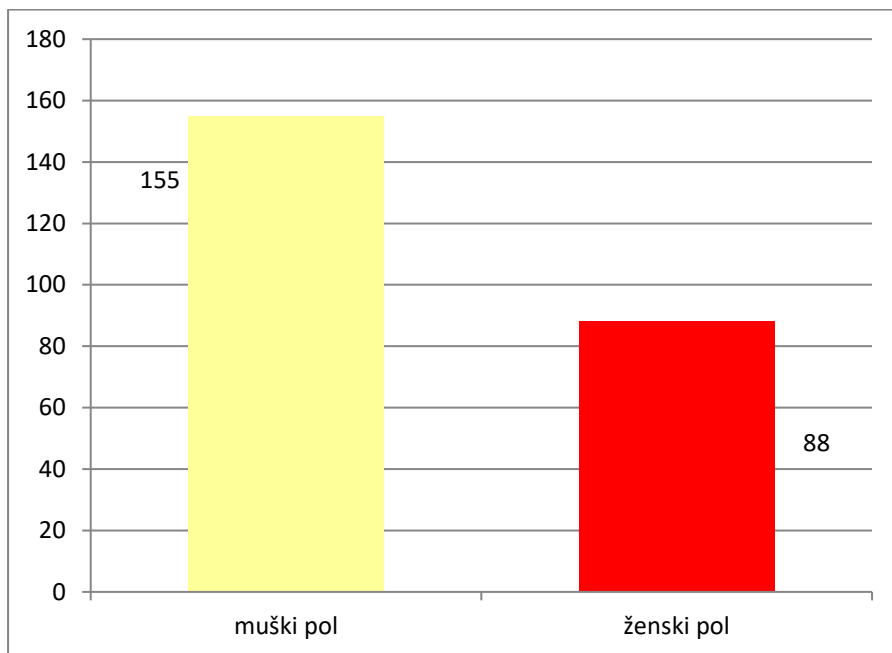
U studiju je bilo uključeno 792 pacijenta, 557 u grupi bolesnika sa bolešću koronarnih arterija i 235 bolesnika sa oboljenjem srčanih valvula. U prvoj grupi delirijum je identifikovan kod 53 bolesnika, a u drugoj kod 28 bolesnika.

3.4.1. Polna struktura bolesnika

Polna struktura kod prve grupe

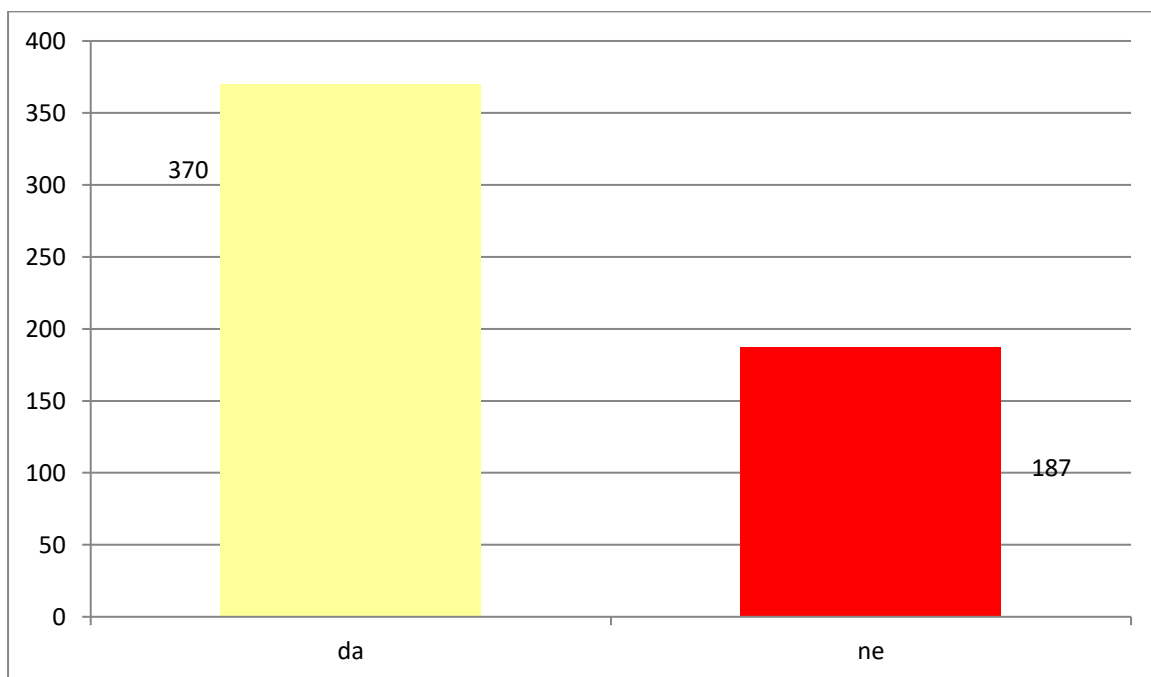


Druga grupa

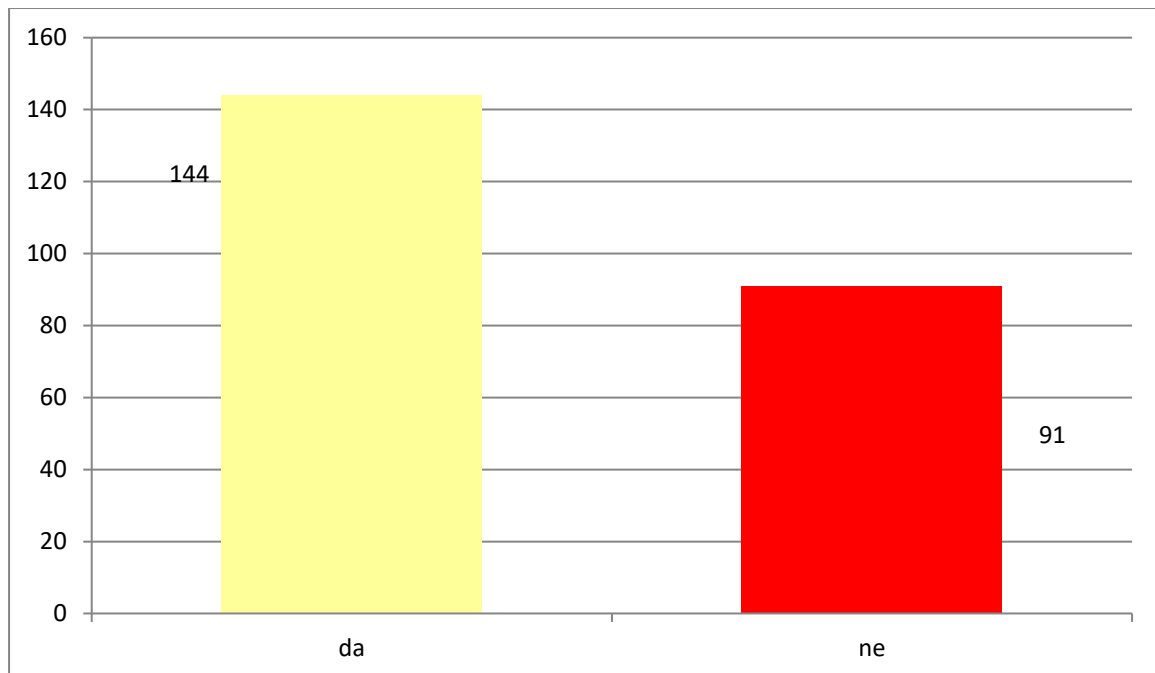


3.4.3. Zastupljenost hipertenzije

Prva grupa

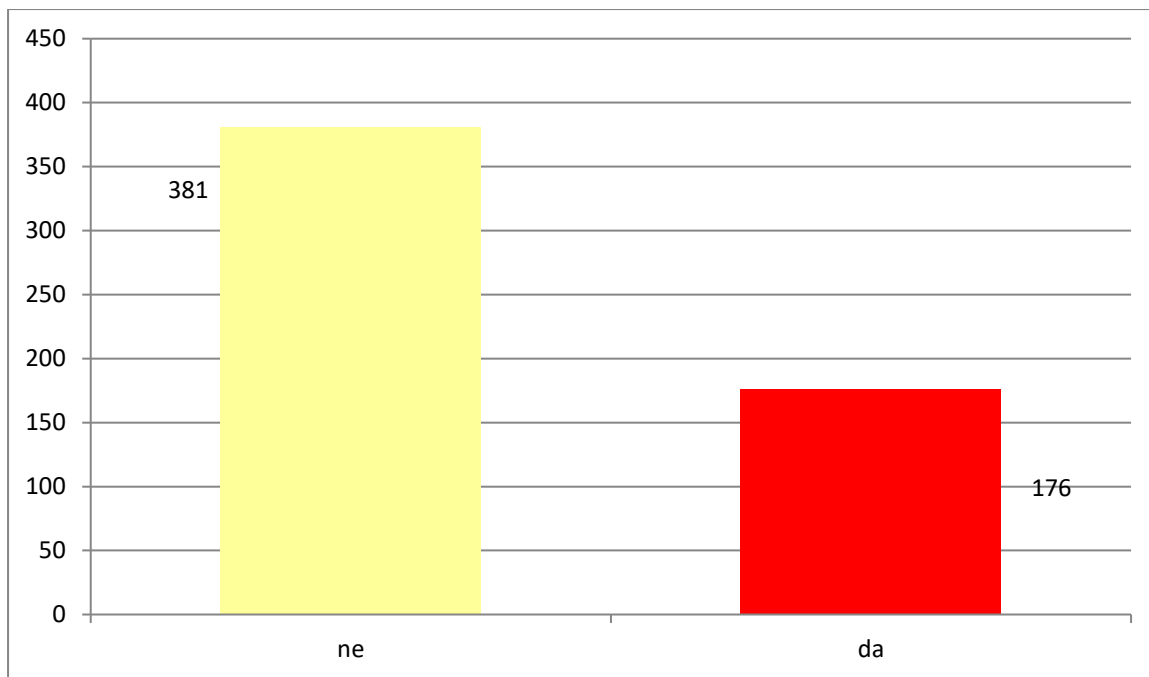


Druga grupa

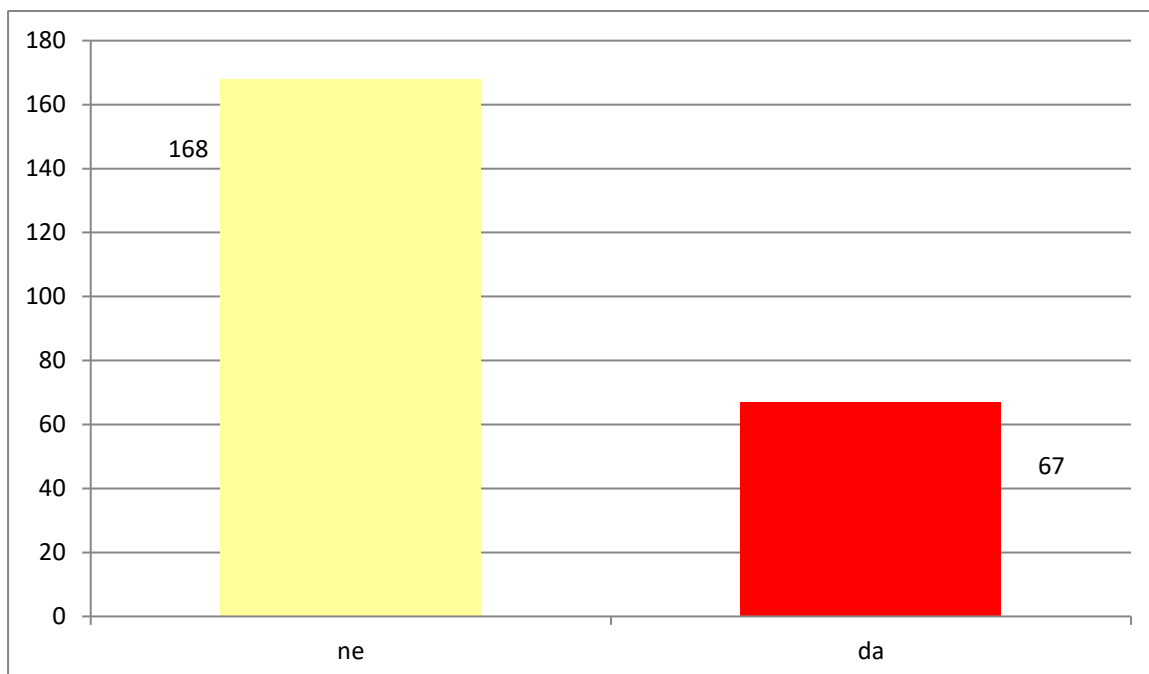


3.4.4. Zastupljenost diabetes mellitus-a

Prva grupa

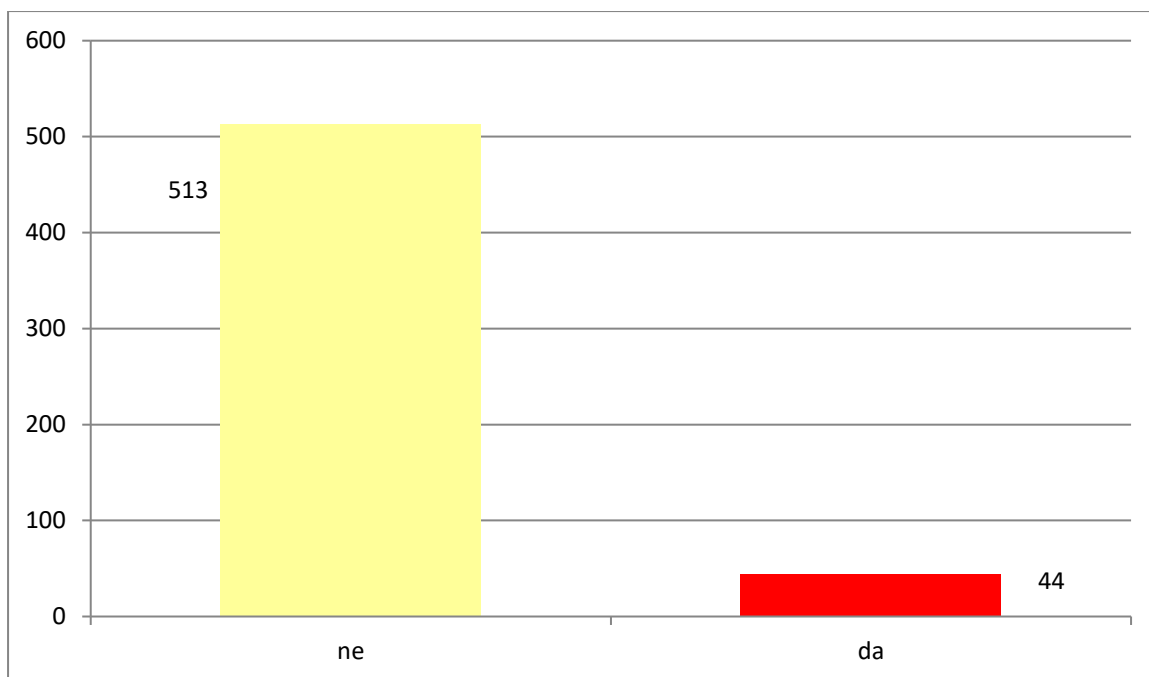


Druga grupa

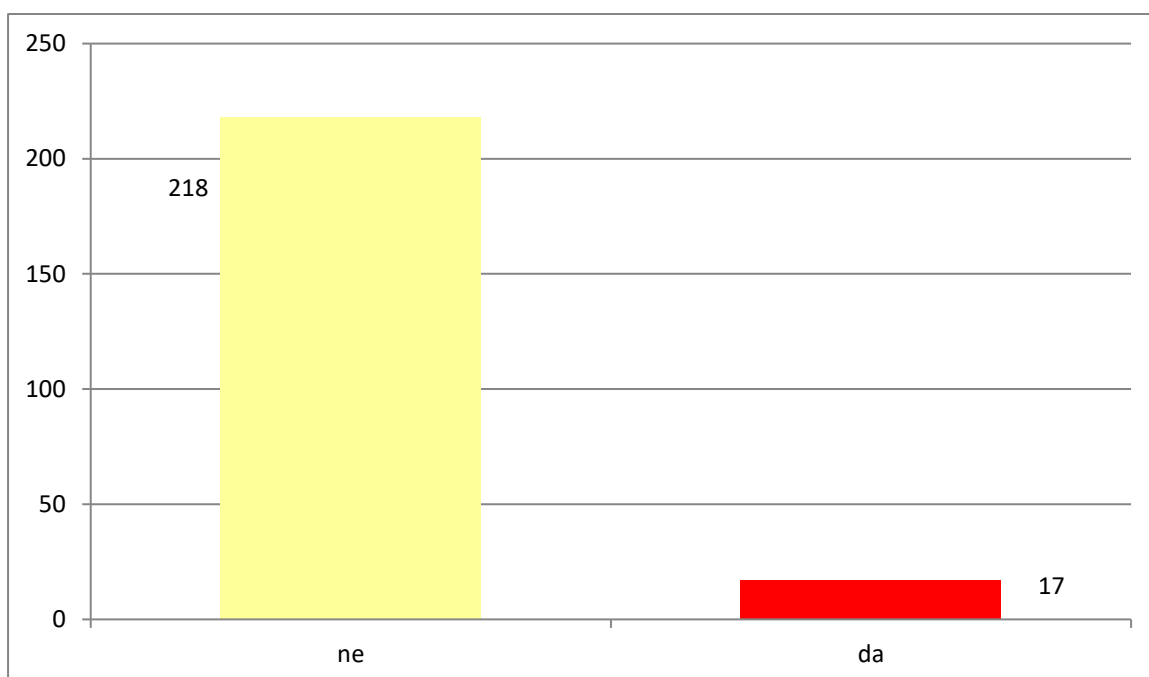


3.4.5. Zastupljenost preoperativne fibrilacije

Prva grupa

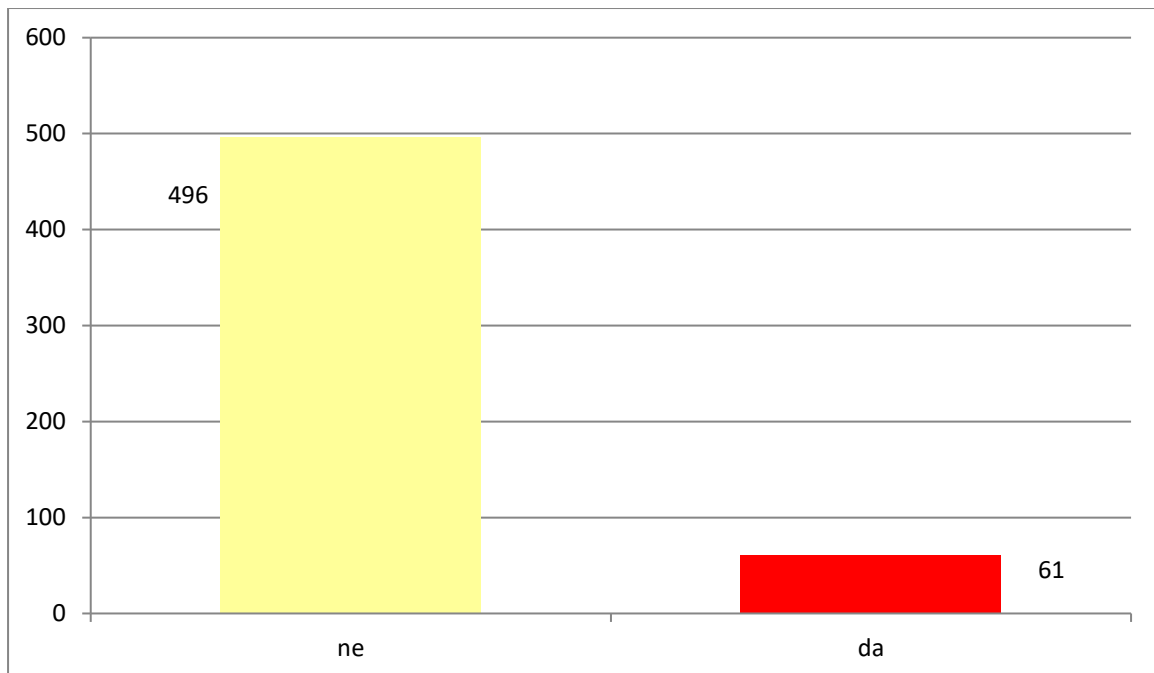


Druga grupa

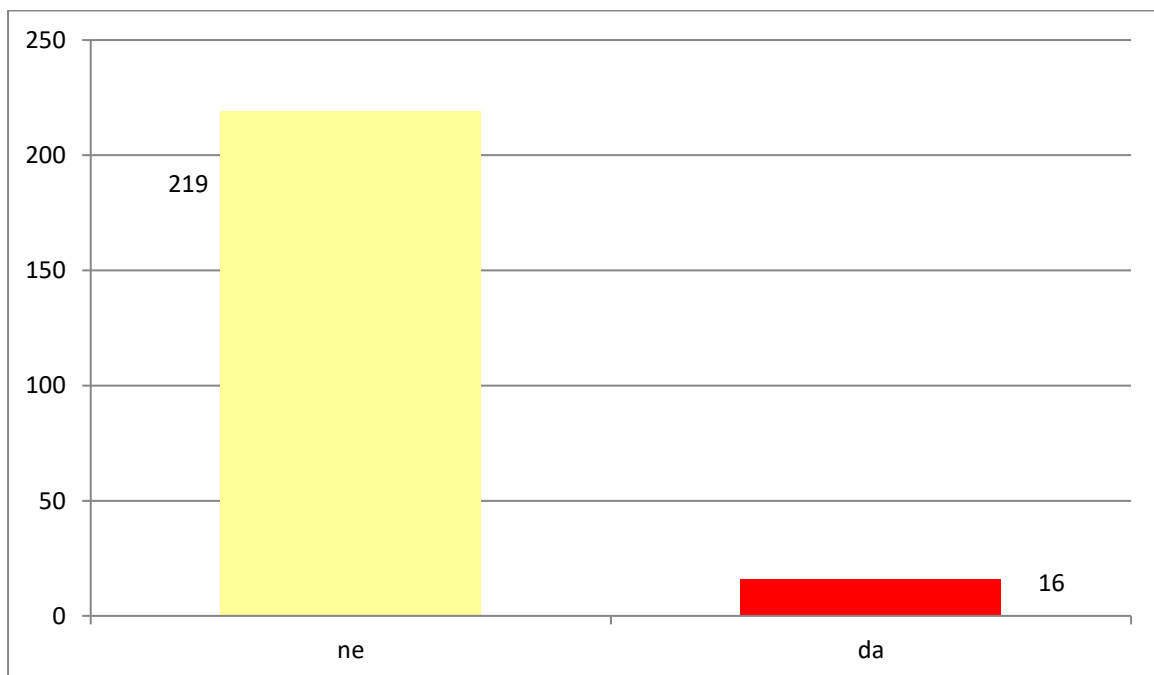


3.4.6. Zastupljenost cerebrovaskularne bolesi

Prva grupa

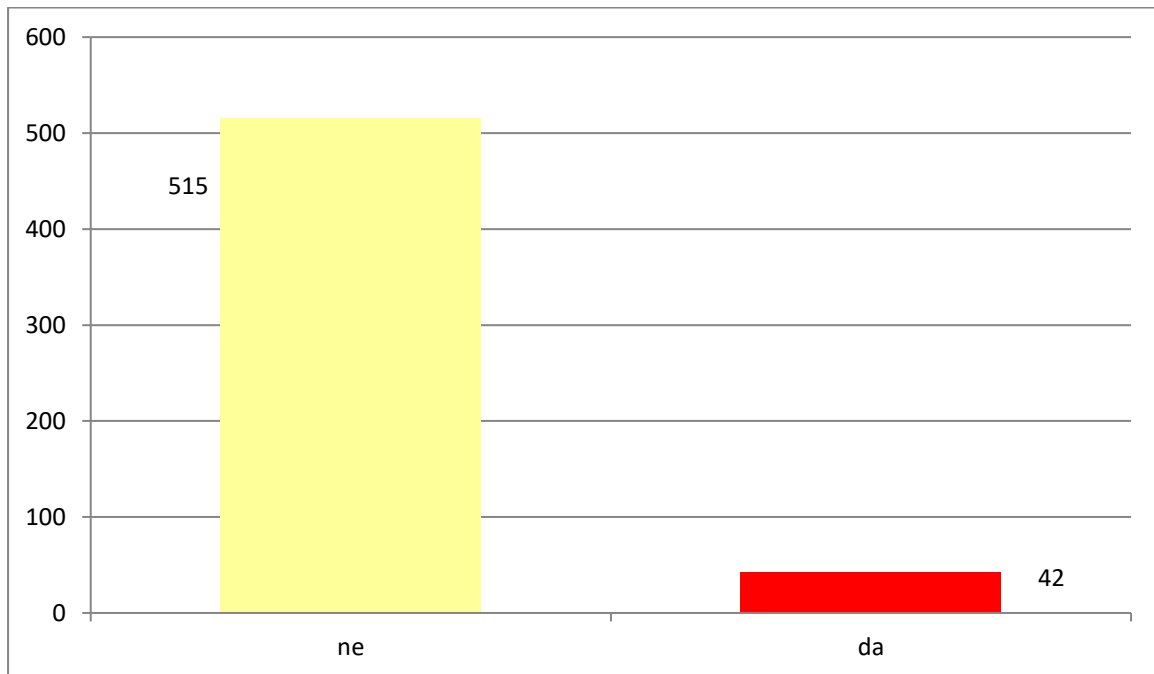


Druga grupa

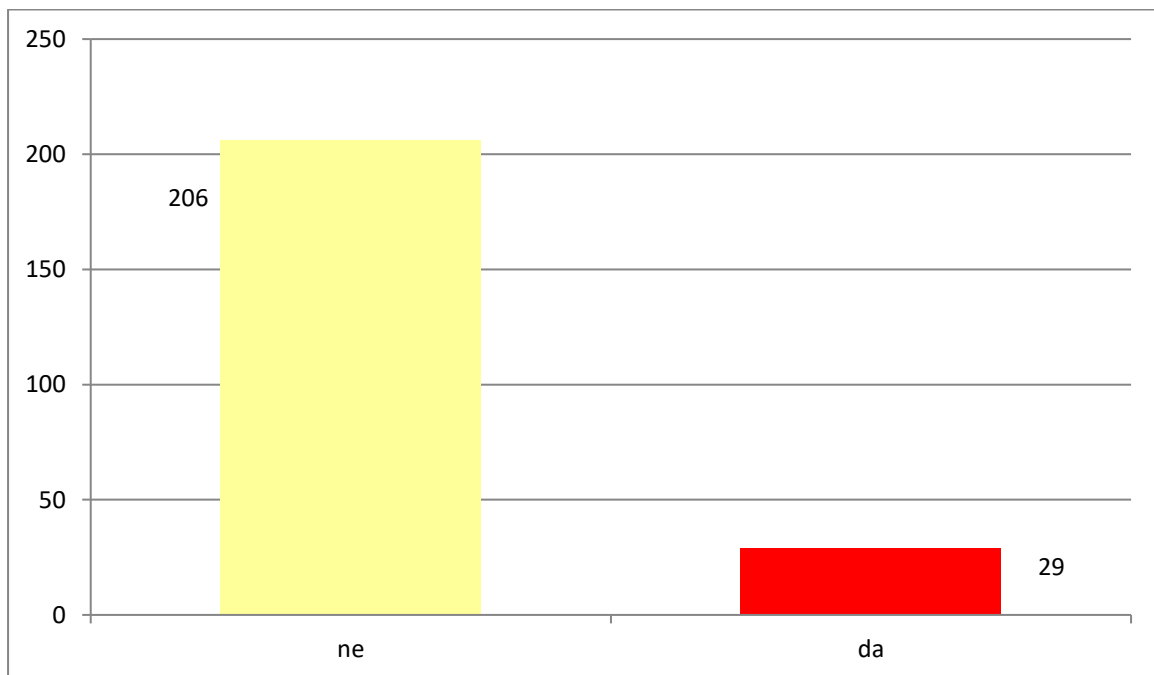


3.4.7. Periferna vaskularna bolešt

Prva grupa

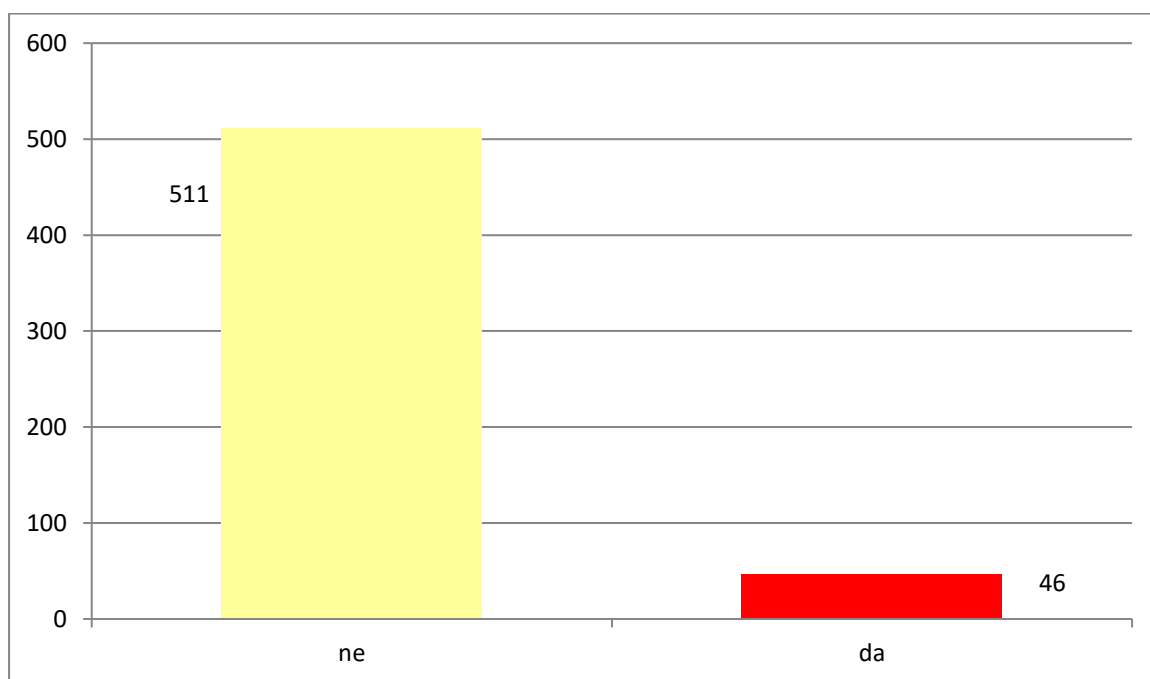


Druga grupa

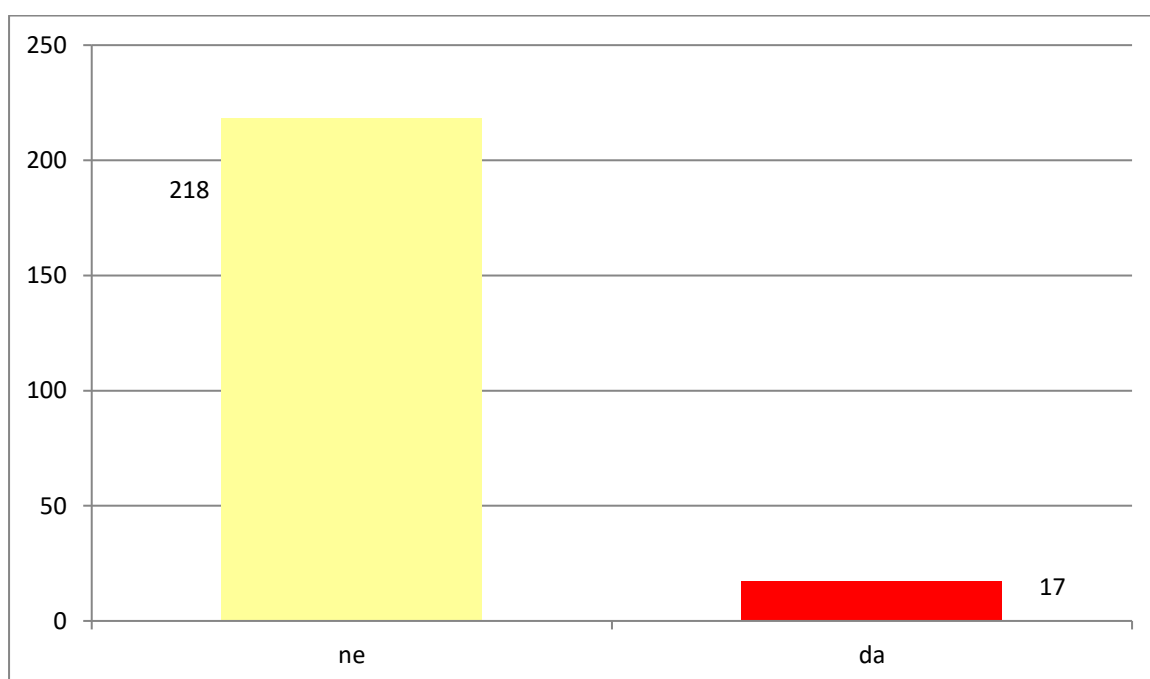


3.4.8. Upotreba alkohola

Prva grupa

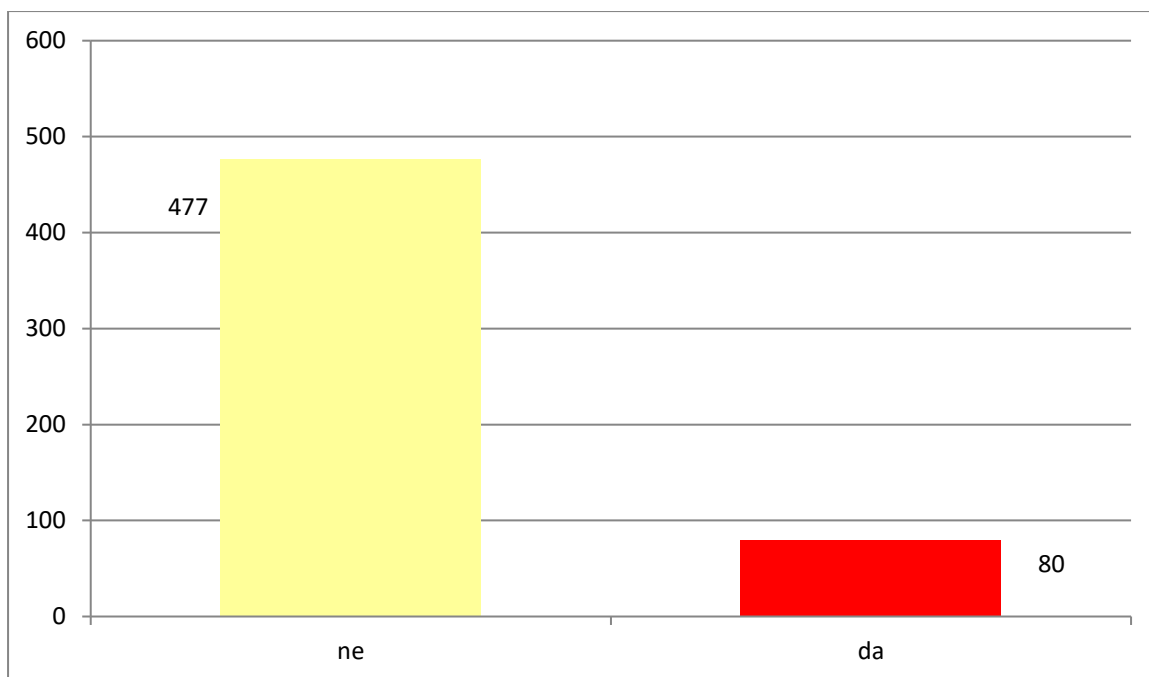


Druga grupa

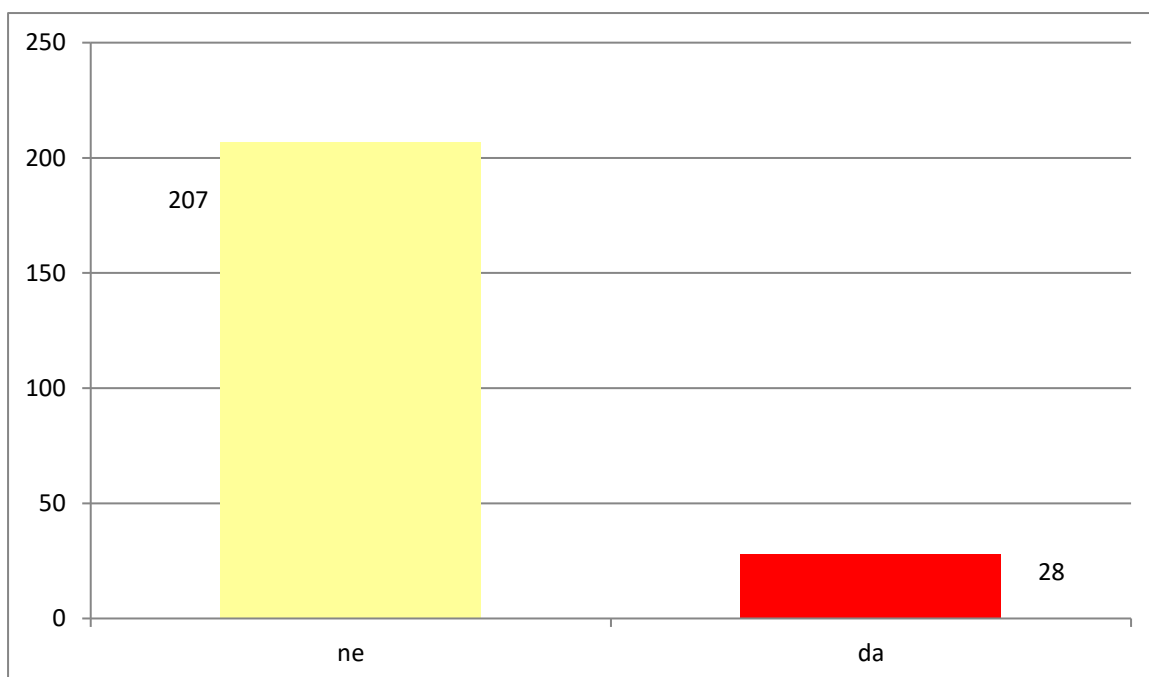


3.4.9. Hronična bubrežna insuficijencija

Prva grupa

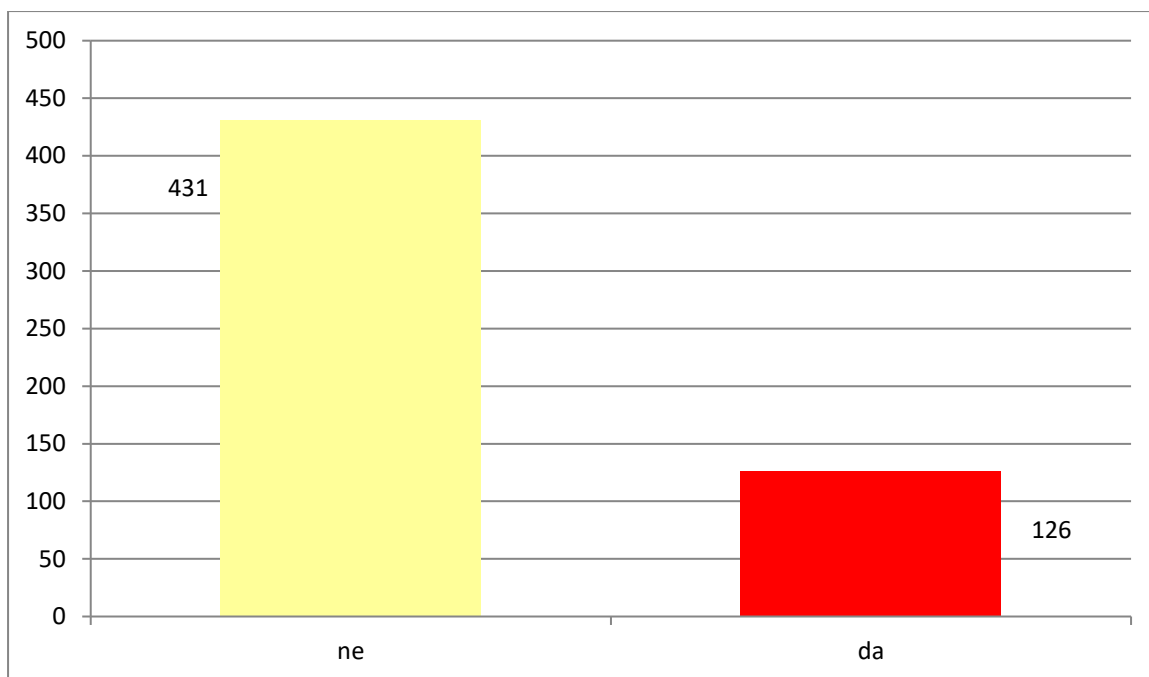


Druga grupa

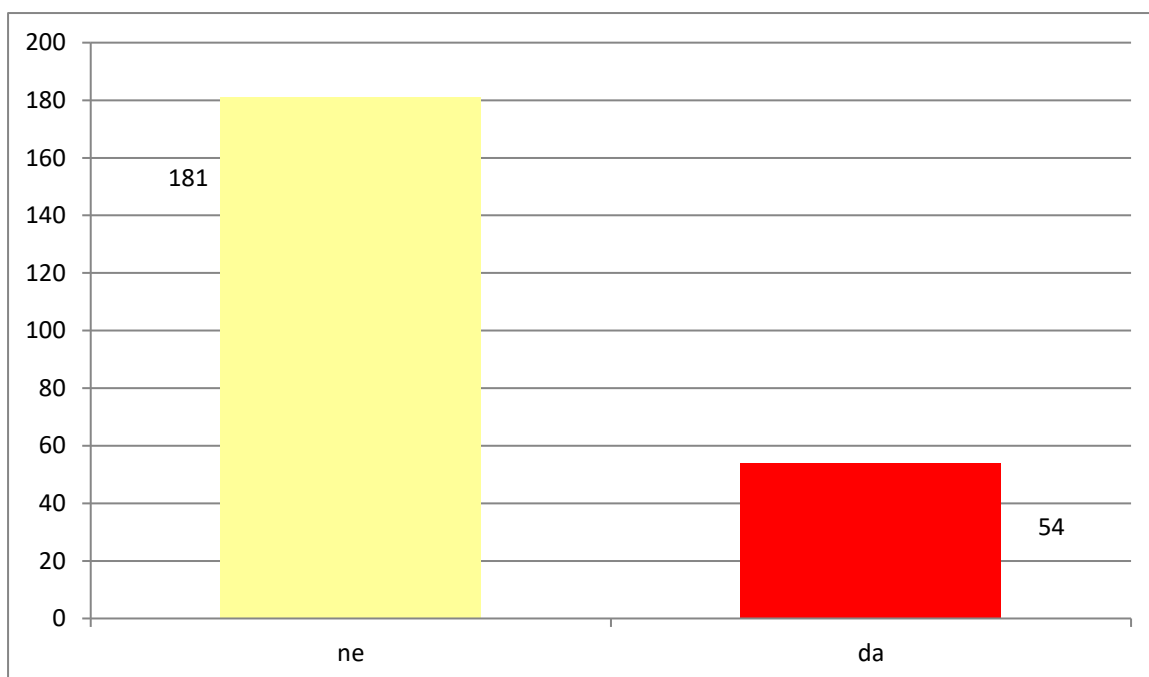


3.4.10. Hronična opstruktivna bolest pluća

Prva grupa

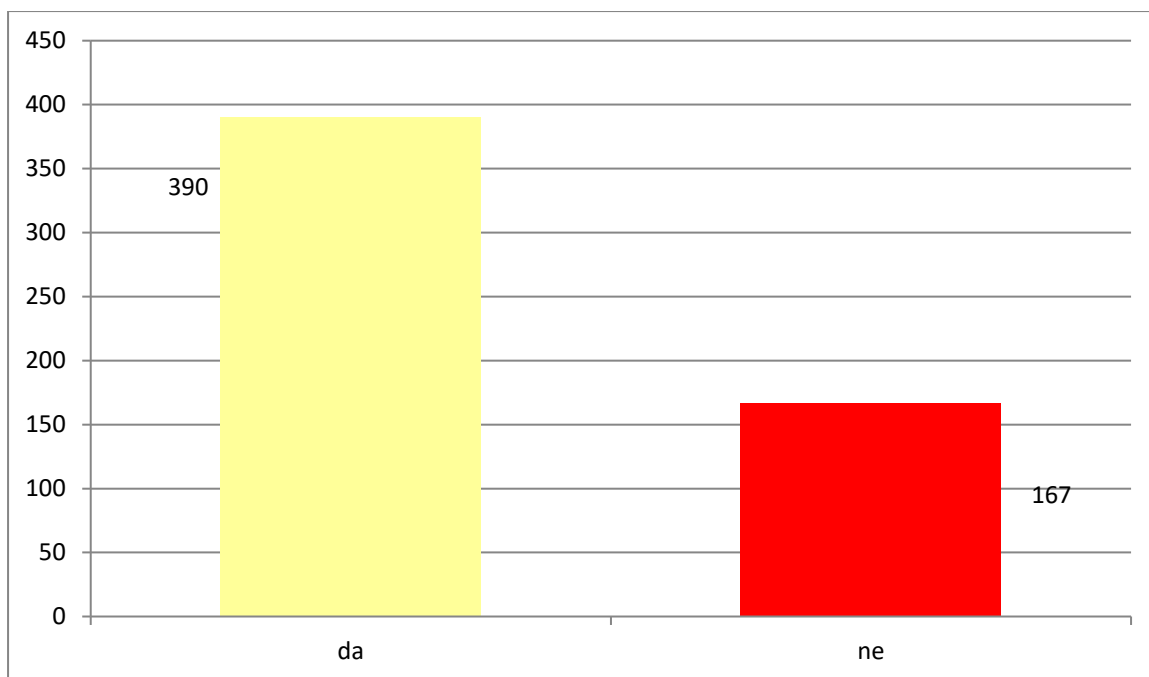


Druga grupa

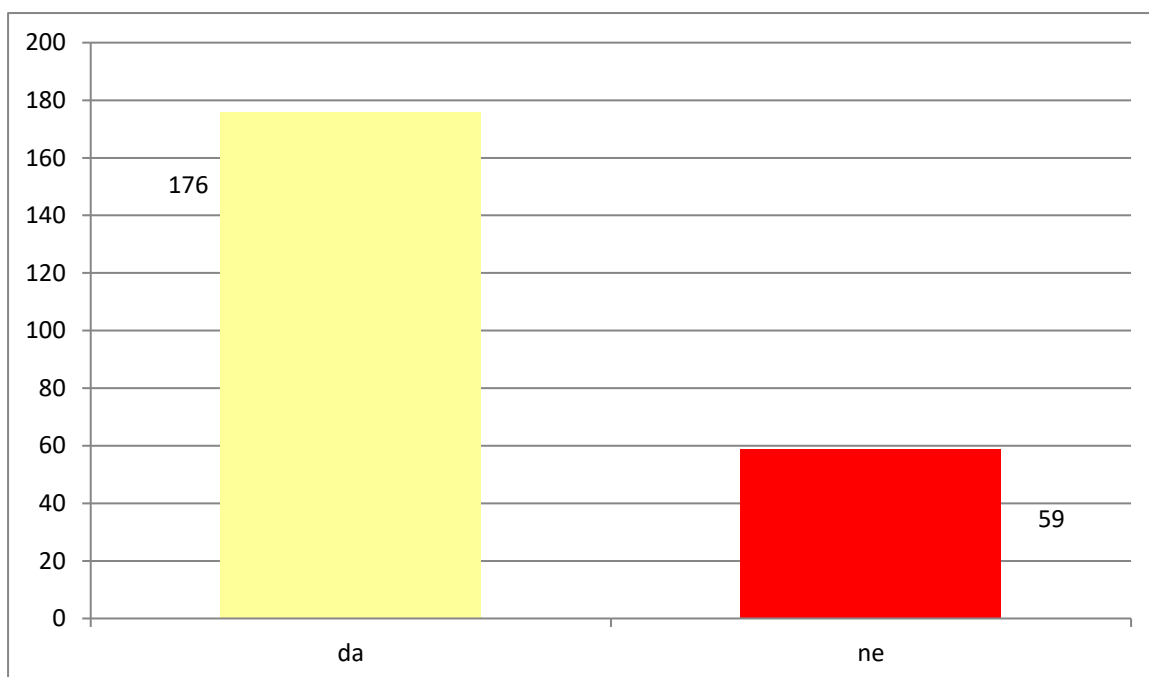


3.4.11. Hiperlipidemija

Prva grupa



Druga grupa



3.5. Statistička metodologija

Dobijeni rezultati su obrađeni metodama deskriptivne i analitičke statistike. Za kontinuirane varijable koje slede normalnu raspodelu podaci su prikazani kao srednje vrednosti i standardna varijacija, a za varijable koje ne slede normalnu raspodelu kao medijan i treći kvartil. Za proveru tipa raspodele kontinuiranih podataka korišćen je Kolmogorov-Smirnov test. Za testiranje razlike između kontinuiranih varijabli slede ili ne slede normalnu raspodelu. Za kategoričke varijable podaci su prikazani kao apsolutna i relativna frekvenca, a za testiranje razlike između frekvenci pojedinih

varijabli u dve grupe pacijenata koristio se Pearson chi-kvadrat i Fisher exact test. Za identifikaciju nezavisnih značajnih faktora rizika koristio se univarijantna logistička regresija i stepwise multipla logistička regresija u koju su uključene varijable iz univarijantne regresije sa $p < 0.05$. Za kvantifikaciju jačine povezanosti značajnih faktora rizika i prisustva postoperativnog delirijuma izračunavali su se ukršteni odnos šansi (OR) sa 95% intervalom pouzdanosti. Minimalni uslov za postojanje statističke značajne razlike je $p < 0.05$.

3.6. Metodologija mašinskog učenja i automatske obrade podataka (data mining-a)

Pored statističke metodologije nad prikupljenim podacima je primenjena i metodologija mašinskog učenja (eng. machine learning) i automatske obrade podataka (eng. data mining). Izabrano je nekoliko najpoznatijih algoritama iz ove oblasti koji su trenirani tako da na osnovu izabranih ulaznih podataka daju procenu da li će pacijent imati delirijum ili ne.

Zadatak je postavljen tako da se koristi skup podataka kao skup trening podataka, te na osnovu njih se vrši procena da li pacijent ima delirijum posle operacije ili ne, i to kod navedene dve vrste operacija - koronarne ili valvularne. Kako je poznat željeni izlaz rada algoritama, da li je pacijent imao delirijum ili ne, možemo govoriti o nadgledanom učenju (engl. supervised learning). Ova vrsta mašinskog učenje se može opisati kao skup problema i tehnika za njihovo rešavanje, u kojima algoritam koji uči dobija skup ulaznih podataka i skup željenih/tačnih vrednosti, tako da za svaki ulazni podatak imamo željeni/tačni izlaz. Zadatak algoritama je da sam nauči kako da novim, neobebeženim ulaznim podacima dodeli tačnu izlaznu vrednost. Izlazna vrednost može biti nominalna vrednost (predefinisana lista vrednosti, na primer vrednost 1 predstavlja delirijum_ne - nema delirijuma kod pacijenta, vrednost 2 predstavlja delirijum_da - postoji delirijum kod pacijenta) i tada je reč o klasifikaciji. Ukoliko se procenjuje izlazna vrednost koja je realan broj tada je reč o regresiji.

U opisanom problemu, izlazna vrednost za kolonu delirijum nije realan broj već nominalna vrednost, pristup rešavanju zadataka je posmatran kao praktičan pristup rešavanju problema klasifikacije podataka. Klasifikacija je jedan od najčešće proučavanih problema u oblasti mašinskog učenja i data mining-a. U ovom slučaju postoje samo dve klase, zato se radi o problemu binarne klasifikacije. U slučaju da postoji više klasa na koje bi trebalo razvrstati podatke tada bi se radilo o više-klasnoj klasifikaciji.

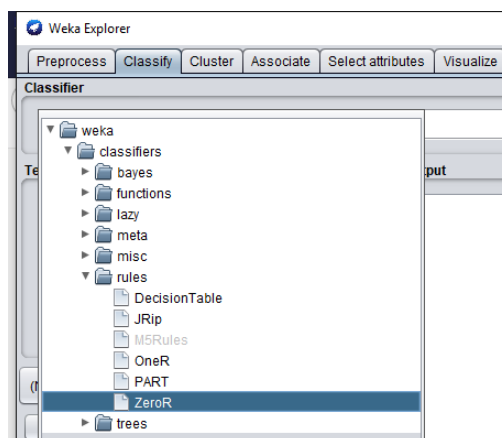
Za potrebe rešavanja ovog zadatka je korišćena baza podataka Microsoft Access za pripremu podataka, a Weka softver verzija 3.8.2 za otkrivanje obrazaca u podacima, interpretaciju rezultata, te vizualizaciju istih.

Koraci u rešavanju definisanog problema su bili sledeći:

- Analize dostavljenih podataka,
- Pripreme podataka za korišćenje u Weka softveru,
- Import podataka u Weka softver,
- Primena klasifikacionih algoritama mašinskog učenja integrisanih u Weka softver, interpretacija rezultata i vizualizacija istih,
- Definisane zaključke o provedenom postupku primene mašinskog učenja nad ulaznim

3.6.1. Primenjeni algoritmi

Na slici je prikazano stablo organizacije kalsifikatora koji su integrisani u Weka softveru.



Slika Weka klasifikatori

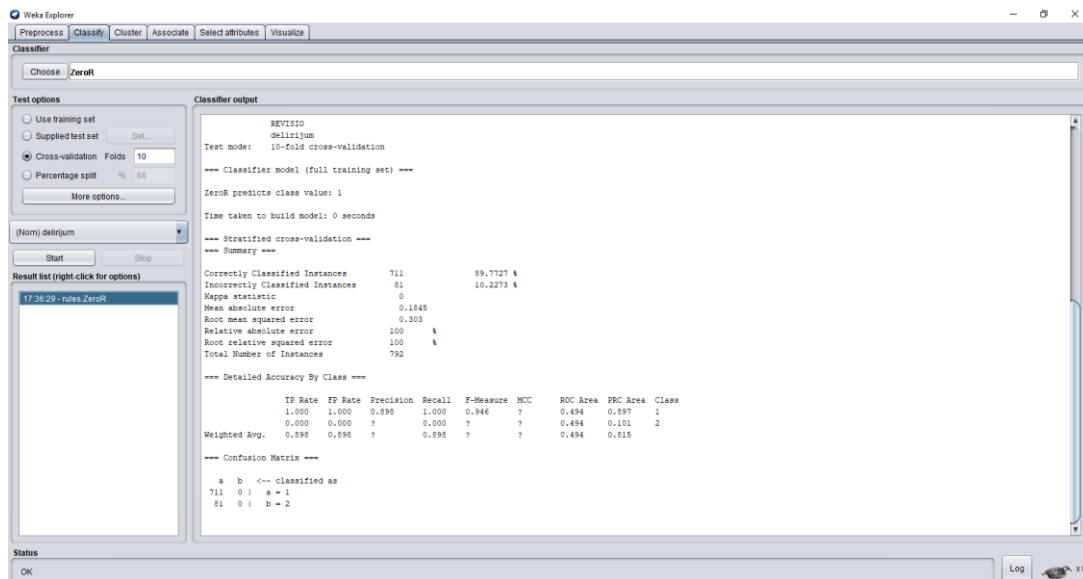
U Weka softveru, ZeroR klasifikator je postavljen kao podrazumevani algoritam. ZeroR je klasifikator koji se, kao što je prikazano na slici, nalazi u kategoriji „rules“. Veliki broj klasifikatora instaliran je zajedno sa instalacijom Weka softvera, a neki se mogu naknadno instalirati preko Weka Package manager opcije.

U narednom delu teksta, ukratko će biti opisani odabrani i primenjeni algoritmi klasifikacije na podatke o pacijentima (Cardio.arff), kao i dobijeni rezultati. Kod svakog algoritma koristiće se samo opcija Cross-validation sa 10 Folds. Navedena vrednost znači da se skup podataka deli na 10 delova. Devet delova koristi se za učenje, a jedan deo se ostavi za testiranje. Svaki put uzima se drugi, različit deo za testiranje. Na ovaj način dobija se 10 rezultata procene, i zatim se računa prosečna tačnost.

2.4.3.1 ZeroR

Osnovna uloga ZeroR klasifikatora je, da se pomoću njega odredi osnovna tačnost koja služi kao referentna vrednost za druge metode klasifikacije. ZeroR algoritam se u literaturi može pronaći pod nazivima Zero Rule algoritam i 0-R.

U suštini, ovaj klasifikator samo određuje najčešću klasu i ne gleda druge atribute. U slučaju da je klasa numerička vrednost, kod problema regresije, ZeroR bi gledao samo median. Na slici se može videti sledeća informacija „ZeroR predicts class value: 1“ što znači da ZeroR samo gleda u klasu koja je najpopularnija, a to je u slučaju ovog zadatka delirijum je 1 (bez delirijuma).

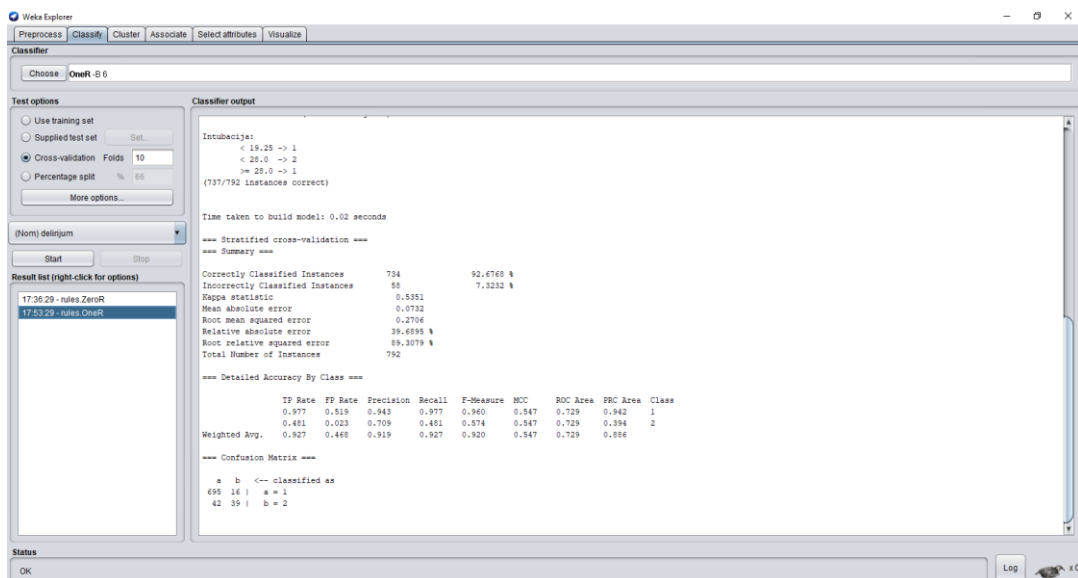


Slika Rezultat primene ZeroR algoritma

2.4.3.2 OneR

OneR algoritam, skraćeno od „One Rule“, je klasifikacioni algoritam koji je rezultat rada naučnika Robert C. Holte iz 1993. godine.

Ovaj algoritam generiše pravila u formi stabla odluke sa jednim nivoom (engl. 1-level decision tree). Može da generiše više stabala odluke, gde svako stablo predstavlja test jednog određenog atributa. Na kraju se izdvaja stablo sa najmanjom greškom (engl. error rate). Greška predstavlja odnos primera koji ne pripadaju većinskoj klasi u granama stabla.



Slika Rezultat primene OneR algoritma u Weka

Na slici, a koja predstavlja rezultat Weka softvera, može se videti da je atribut Intubacija ključan atribut za ovaj algoritam.

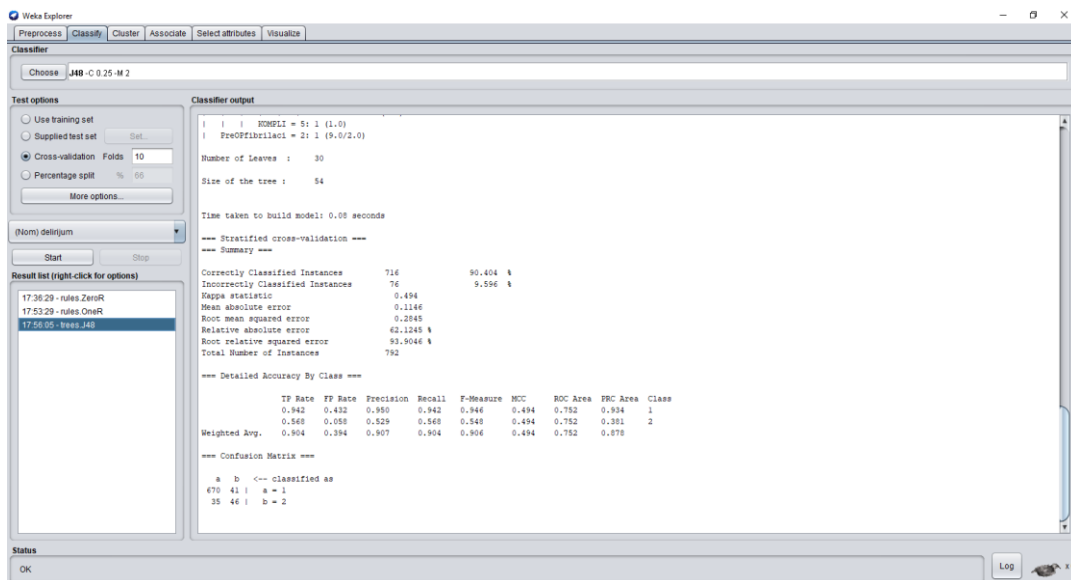
2.4.3.3 J48

Algoritam J48 je zasnovan na algoritmu poznatom kao C4.5. C4.5 je proširena verzija ID3 algoritma autora Ross Quinlan iz 1979. godine. Prva verzija C4.5 pojavila se 1993. godine. Druga verzija je izdata 1996. godine i bila je to verzija C4.8 koja, u to vreme, još uvijek nije postala komercijalna. Verzija C5.0 je već komercijalna verzija algoritma.

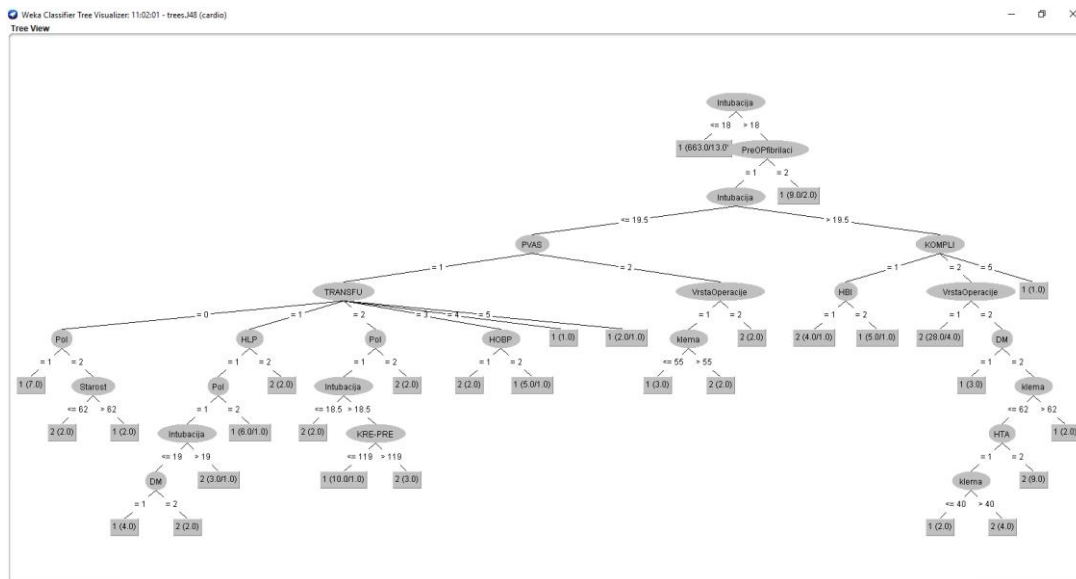
Kada je razvijan Weka softver, preuzeta je poslednja open source verzija C4.8, a tim koji je razvijao Weka je preveo taj kod u Java, pošto je Weka pisana u Java programskom jeziku. Kako je korišćen C4.8 algoritam, a J je zbog Java-e, u Weka softveru on ima naziv J48.

Algoritam J48 spada u grupu algoritama koji grade klasifikacioni model od trening podataka koristeći stabla odluke (engl. Decision trees). Ovaj algoritam zasnovan je na top-down strategiji. On bira koji će atribut prvo podeliti. Zatim kreira grane za svaku vrednost datog atributa. Deli podatke za treniranje u podskupove. Ponavlja proceduru za svaku granu, birajući atribut u svakoj tački na osnovu broja instanci koje dopiru do te tačke.

Prednosti stabla odluke su: jednostavnost i lakoća razumevanja, mogućnost rada sa numeričkim i kategorijskim vrednostima, kao i brzina.



Slika Rezultat primene J48 algoritma



Slika Stablo odluke koje je generisao J48 algoritma na Cardio.arff skupu podataka

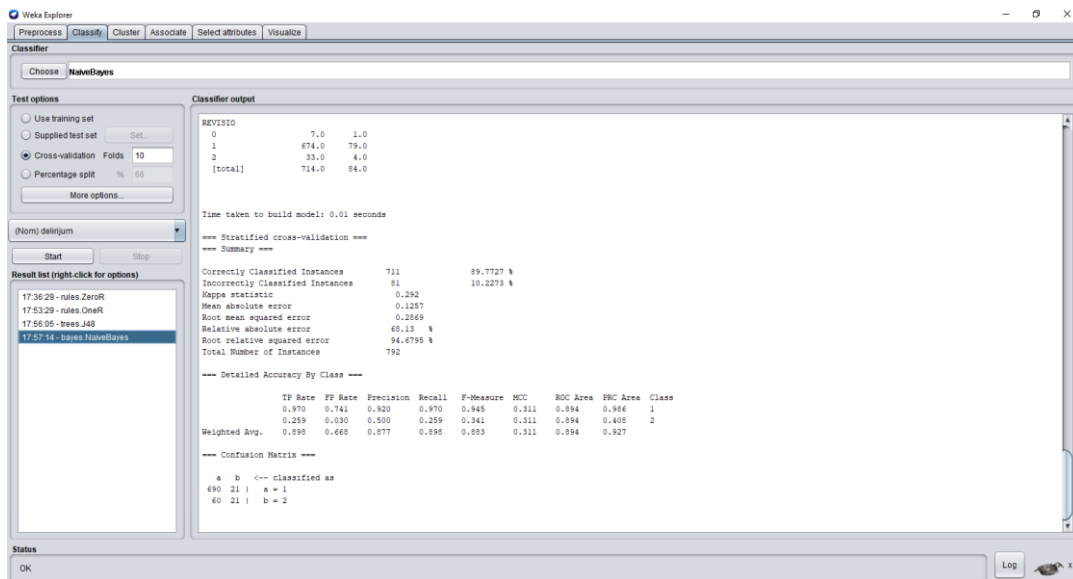
2.4.3.4 Naive Bayes

OneR strategija, polazi od pretpostavke da samo jedan atribut određuje rešenje, tj. da se na osnovu njega odrede sve odluke o klasifikaciji podataka. Ovo je jednostavna strategija. Sa druge strane, "Naive Bayes" pretpostavlja suprotno, tj. da svi atributi jednako i samostalno učestvuju u odlučivanju.

Ovaj algoritam baziran je na teoremi engleskog statističara i filozofa Thomas Bayes iz 18 veka. Ova teorema opisuje verovatnoću događaja, na osnovu prethodnog poznavanja uslova koji bi mogli biti povezani sa događajem.

Druga definicija ove teoreme, mogla bi se definisati kao određivanje verovatnoće hipoteze H na osnovu datih dokaze E. U slučaju klasifikacije sa ovim algoritmom, hipoteza bi bila klasa neke instance, a dokazi su vrednosti atributa te instance.

Naive Bayes je zasnovan na dve pretpostavke: da su atributi podjednako bitni, te da su oni statistički nezavisni, tj. da poznata vrednost jednog atributa ne govori ništa o vrednosti bilo kog drugog atributa. Ova pretpostavka o nezavisnosti nikada nije zapravo ispravna, ali metod zasnovan na njoj radi dobro u praksi. Ovaj algoritam radi dobro bez obzira na to što u praksi atributi nisu toliko nezavisni jedni od drugih, pošto Weka sadrži metode za izbor atributa koji omogućavaju izbor prilično nezavisnih atributa, nakon čega se može koristiti Naive Bayes.



Slika Rezultat primene Naive Bayes algoritma

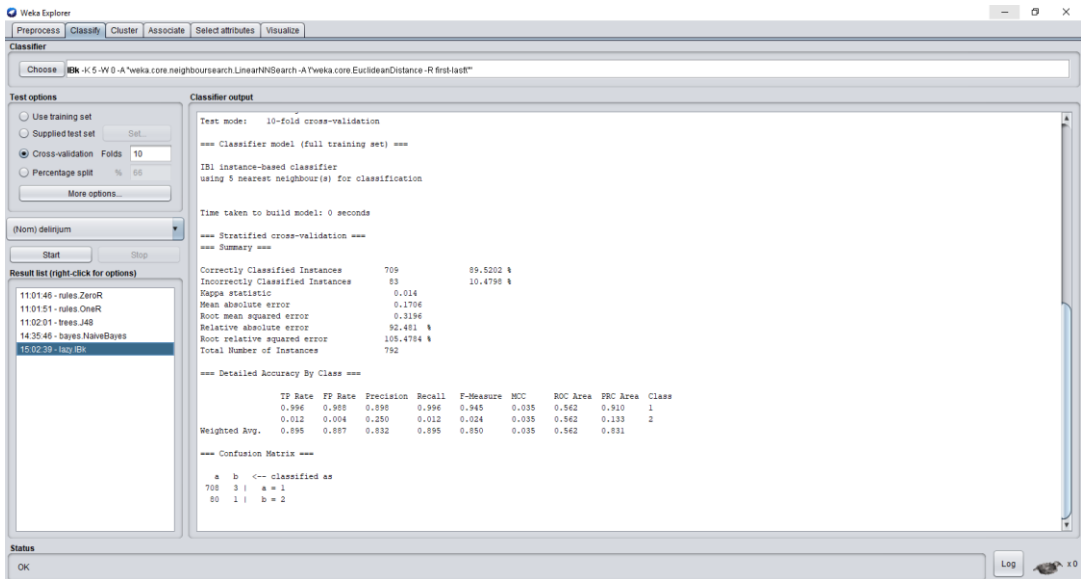
2.4.3.5 Nearest neighbor IBk

Nearest neighbor se naziva i instance based metoda mašinskog učenja. Kada ljudi govore o učenju napamet, oni pričaju kako pamte stvari na način da ne razmišljaju o njima. Ovo je najjednostavniji oblik učenja. Nearest neighbor implementira princip učenja napamet. On samo pamti trening instancu, i zatim novu instancu klasifikuje tako što pretražuje trening skup podataka za onom koja je najbližnja novoj instanci. Da bi se odredila najbližnja instanca potrebna je neka funkcija koja određuje sličnost. U tu svrhu se koriste, npr. Regular Euclidean distance funkcija, koja računa zbir kvadrata razlike između atributa. Takođe se koristi i Manhattan “city-block” distance, koja predstavlja sumu apsolutne razlike između vrednosti atributa. Naravno ovde se govori o numeričkim atributima. Ako je atribut nominalan, ovdje se traži razlika između apsolutnih vrednosti. Uobičajeno je da se kao distanca uzima 1, ako su vrednosti atributa različite i 0, ako su one iste.

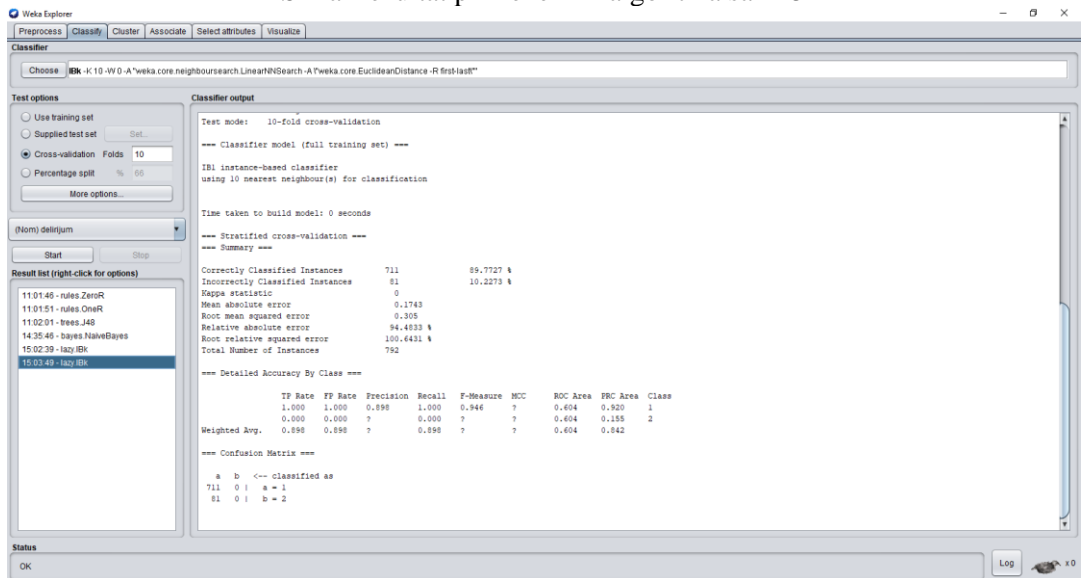
Ukoliko postoji skup podataka koji je ima neki „šum“, tada se slučajno može desiti da budu netačno klasifikovane trening instance kao najbliže onoj koja se posmatra kao testna instanca. Ova situacija se može izbeći pomoću opcije gde se traži k najbližih suseda i bira se većinska klasa među njima, pa se na osnovu nje klasifikuje nepoznata instanca. Ovo je metoda k najbližih suseda. U Weka softveru, ovaj pristup klasifikaciji, tj. Klasifikator, se naziva IBk (instance-based learning with parameter k), i to je „lazy“ klasifikator. Naziv lazy je dat, zato što onaj koji uči ne radi ništa do trenutka kada treba uraditi neku predikciju.

Nearest-neighbor je dobar metod, koji je često veoma tačan i koji može biti spor. Jednostavna implementacija uključivala bi skeniranje celog trening skupa da bi se napravila svaka predikcija, pošto se treba izračunati udaljenost nepoznate testne instance od svih trening instanci da bi se videlo kojoj trening instanci je test instanca najbliža.

Ovaj metod statističari koriste od 1950. godine. Postoji zanimljiv teoretski rezultat koji kaže, ako broj (n) trening instanci dostigne beskonačnost, i k takođe postane veliki na takav način da k/n teži ka 0, a k takođe dostiže beskonačnost. Greška metoda k-nearest-neighbor dostiže teoretski minimalnu grešku za taj skup podataka. Takođe, postoji teoretska garancija da će se za veliki skup podataka sa velikom vrednošću k, dobiti dobri rezultati pomoću nearest-neighbor učenja.



Slika Rezultat primene IBk algoritma sa k=5



Slika Rezultat primene IBk algoritma sa k=10

Weka Explorer

Preprocess | **Classify** | Cluster | Associate | Select attributes | Visualize

Classifier

Choose IBk -K 20 -W 0 -A "weka.core.neighboursearch.LinearNNSearch-A"weka.core.EuclideanDistance-R first-last"

Test options

Use training set
 Supplied test set
 Cross-validation Folds 10
 Percentage split % 66

More options...

(None) deliktum

Start Stop

Result list (right-click for options)

- 11:01:46 -rules.ZeroR
- 11:01:51 -rules.OneR
- 11:02:01 -trees.J48
- 14:35:46 -bayes.NaiveBayes
- 15:02:39 -lazy.IBk
- 15:03:49 -lazy.IBk

Classifier output

Test mode: 10-fold cross-validation

=== Classifier model (full training set) ===

IBk instance-based classifier
using 20 nearest neighbour(s) for classification

Time taken to build model: 0 seconds

=== Stratified cross-validation ===

=== Summary ===

Correctly Classified Instances	711	89.7727 %
Incorrectly Classified Instances	81	10.2273 %
Kappa statistic	0	
Mean absolute error	0.1752	
Root mean squared error	0.2988	
Relative absolute error	94.9716 %	
Root relative squared error	98.5964 %	
Total Number of Instances	792	

=== Detailed Accuracy By Class ===

	TP Rate	FP Rate	Precision	Recall	F-Measure	MCC	ROC Area	PRC Area	Class
Weighted Avg.	0.898	0.898	?	0.898	?	?	0.636	0.191	2

=== Confusion Matrix ===

a b <- classified as

711	0 a = 1
81	0 b = 2

Status

OK Log

Slika Rezultat primene IBk algoritma sa k=10

4. REZULTATI

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.

Statistička analiza

4.1. PREOPERATIVNI FAKTORI RIZIKA

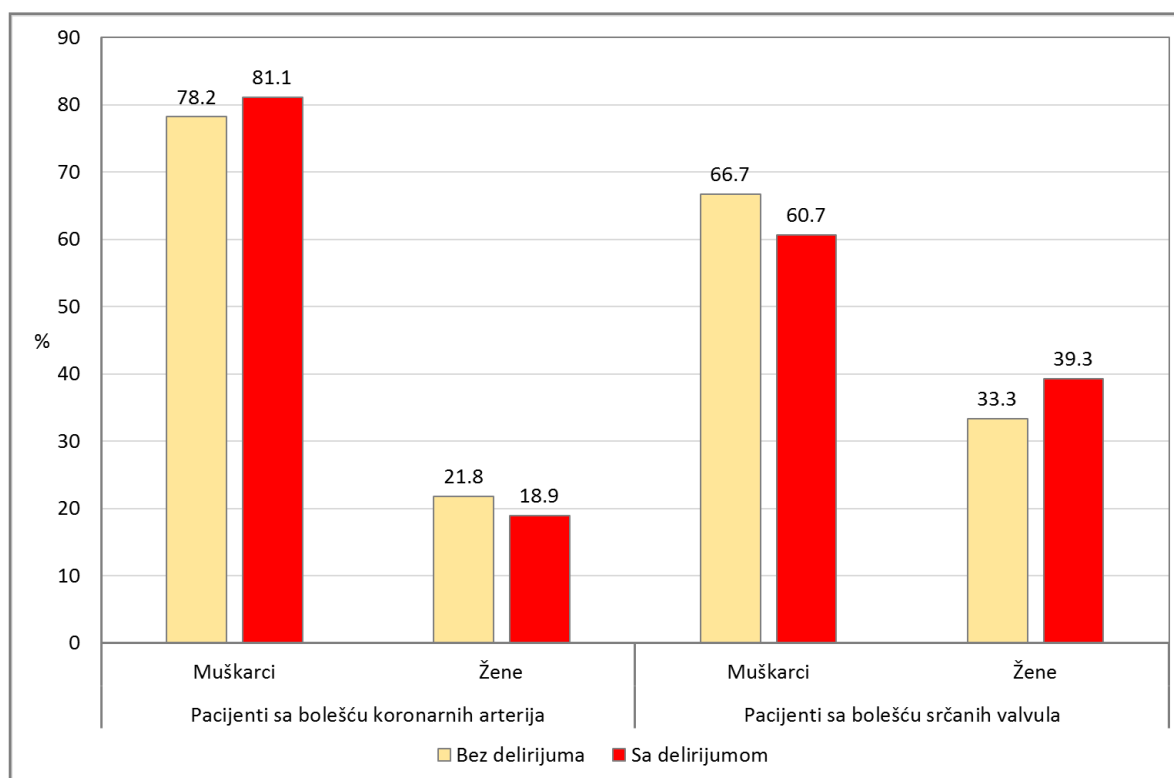
4.1.1. Pol

Tabela Zastupljenost po polu u dve grupe pacijenata

Pol	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Muškarci	394 (78,2)	43 (81,1)	437 (78,5)	138 (66,7)	17 (60,7)	155 (66,0)
Žene	110 (21,8)	10 (18,9)	120 (21,5)	69 (33,3)	11 (39,3)	80 (34,0)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Broj muškaraca i žena kod pacijenata sa i bez delirijuma nije značajno različit ni u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 0,248$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 0,389$, $p > 0,05$).

U grupi pacijenata sa bolešću koronarnih arterija značajno je više muškaraca (i značajno manje žena) nego u grupi pacijenata sa bolešću srčanih valvula kada se uporede cele grupe pacijenata ($\chi^2 = 13,667$, $p < 0,001$, a i kada se uporede pacijenti sa delirijumom ($\chi^2 = 3,977$, $p < 0,001$).

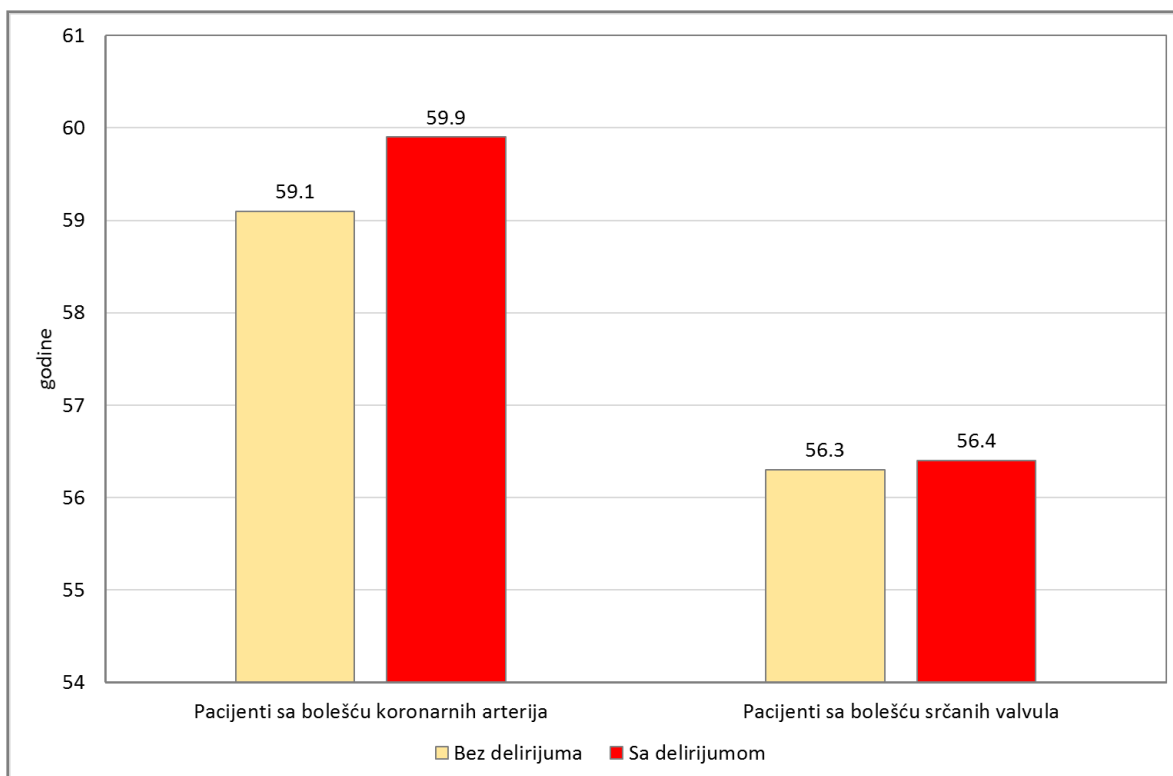


Slika Zastupljenost po polu u dve grupe pacijenata

4.1.2. Starosna struktura

	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, $\bar{x} \pm SD$			Delirijum, $\bar{x} \pm SD$		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Starost, godine	59,1 ± 7,5	59,9 ± 7,6	59,1 ± 7,5	56,3 ± 7,6	56,4 ± 8,3	56,3 ± 7,7

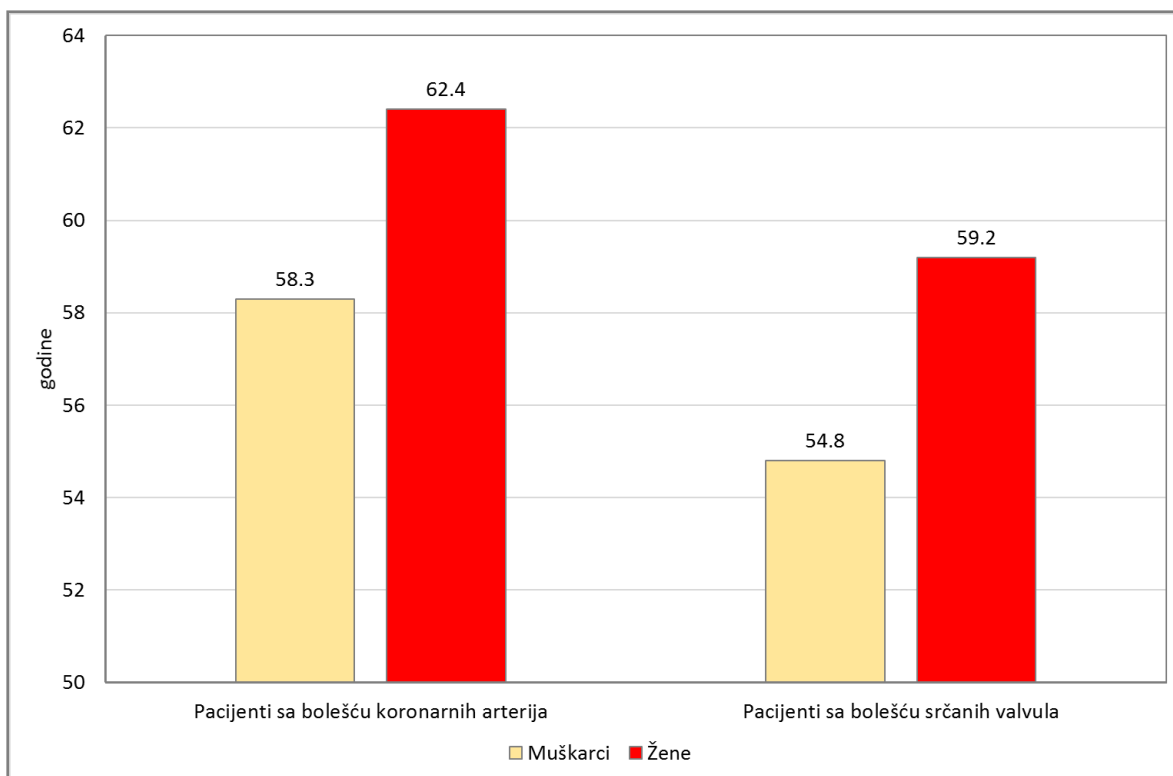
Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija značajno su stariji od pacijenata sa bolešću srčanih valvula ($t = 4,816$, $p < 0,001$). Nema značajne razlike u starosti između pacijenata sa i bez delirijuma ni u grupi pacijenata sa bolešću koronarnih arterija ($t = 0,712$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($t = 0,689$, $p > 0,05$).



Slika Zastupljenost po starosti u dve grupe pacijenata

Starost, godine	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija $\bar{x} \pm SD$	Pacijenti sa bolešću srčanih valvula $\bar{x} \pm SD$
Muškarci	$58,3 \pm 7,6$	$54,8 \pm 8,3$
Žene	$62,4 \pm 6,3$	$59,2 \pm 5,4$

Kada se posmatra starost pacijenata po polu, žene su značajno starije i u grupi pacijenata sa bolešću koronarnih arterija ($t = 5,487$, $p < 0,001$) i u grupi pacijenata sa bolešću srčanih valvula ($t = 4,259$, $p < 0,001$).



Slika Zastupljenost po starosti u dve grupe pacijenata

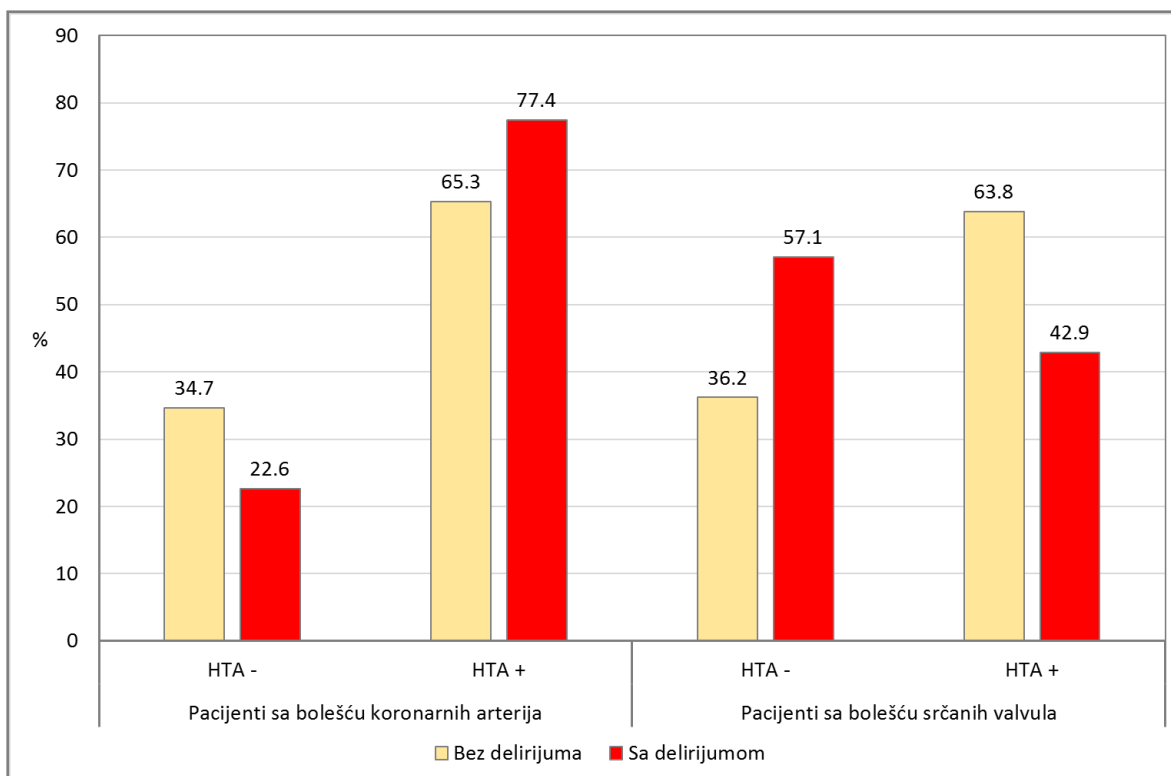
4.1.3. Zastupljenost hipertenzije

Tabela Zastupljenost hipertenzije u dve grupe pacijenata

Hipertenzija	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	175 (34,7)	12 (22,6)	187 (33,6)	75 (36,2)	16 (57,1)	91 (38,7)
Da	329 (65,3)	41 (77,4)	370 (66,4)	132 (63,8)	12 (42,9)	144 (61,3)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija nema značajne razlike u broju onih sa hipertenzijom kad se uporede pacijenti sa i bez delirijuma ($\chi^2 = 3,138$, $p > 0,05$), ali je ta razlika značajna kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula jer je kod pacijenata sa delirijumom značajno više onih sa hipertenzijom ($\chi^2 = 4,545$, $p < 0,05$).

U grupi sa bolešću koronarnih arterija je veći procenat pacijenata sa hipertenzijom nego u grupi sa bolešću srčanih valvula, ali ta razlika nije statistički značajna ($\chi^2 = 1,925$, $p > 0,05$). Međutim, kad se uporede pacijenti sa delirijumom, u grupi sa bolešću koronarnih arterija je značajno veći broj pacijenata sa hipertenzijom nego u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 9,642$, $p < 0,001$).



Slika Zastupljenost hipertenzije u dve grupe pacijenata

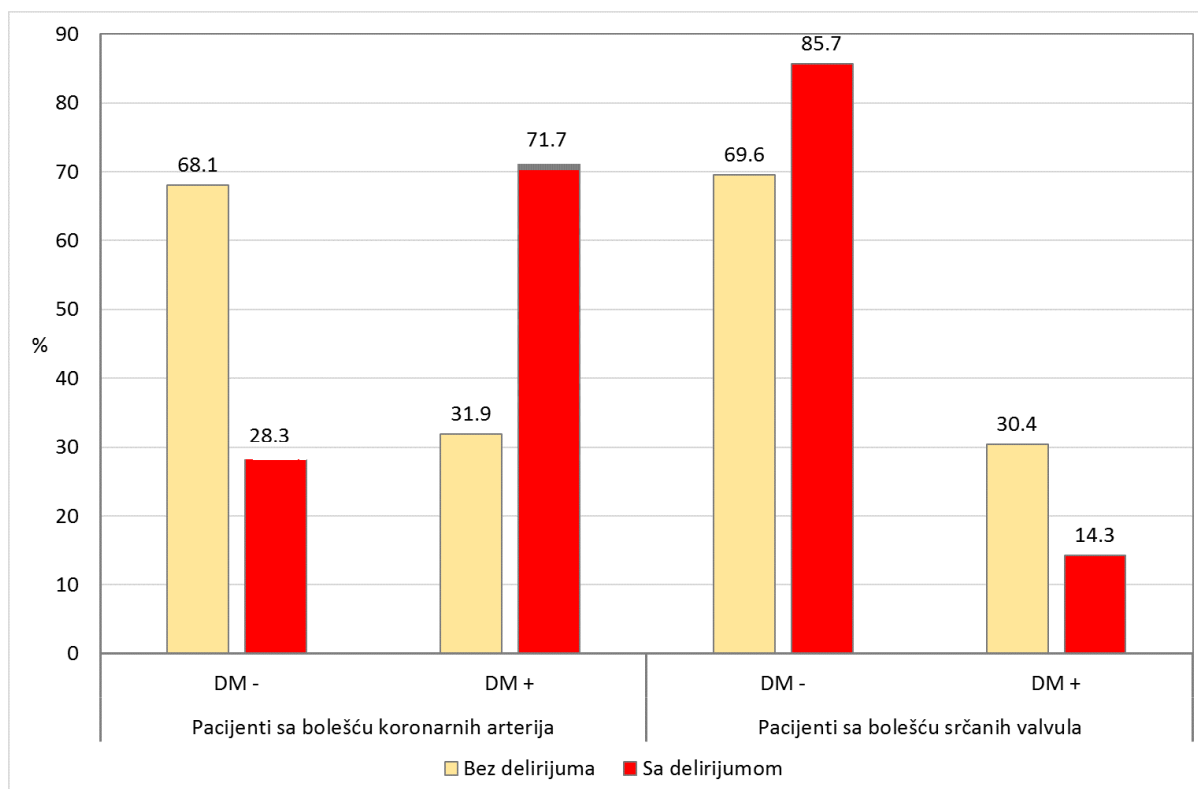
4.1.4. Zastupljenost dijabetesa

Tabela Zastupljenost dijabetesa u dve grupe pacijenata

Diabetes mellitus	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	343 (68,1)	15 (28,3)	358 (64,3)	144 (69,6)	24 (85,7)	168 (71,5)
Da	161 (31,9)	38 (71,7)	199 (35,7)	63 (30,4)	4 (14,3)	67 (28,5)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Između pacijenata sa i bez delirijuma značajne su razlike u broju onih sa dijabetesom ($\chi^2 = 0,504$, $p > 0,05$) u grupi sa bolešću koronarnih arterija, kao u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 3,156$, $p > 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, postoji značajna razlika u broju pacijenata sa dijabetesom. Kod pacijenata sa delirijumom u grupi sa bolešću koronarnih arterija je 71,7% pacijenata sa dijabetesom, dok je u grupi sa bolešću srčanih valvula tih pacijenata 14,3%, ali i ta razlika je statistički značajna.



Slika Zastupljenost dijabetesa u dve grupe pacijenata

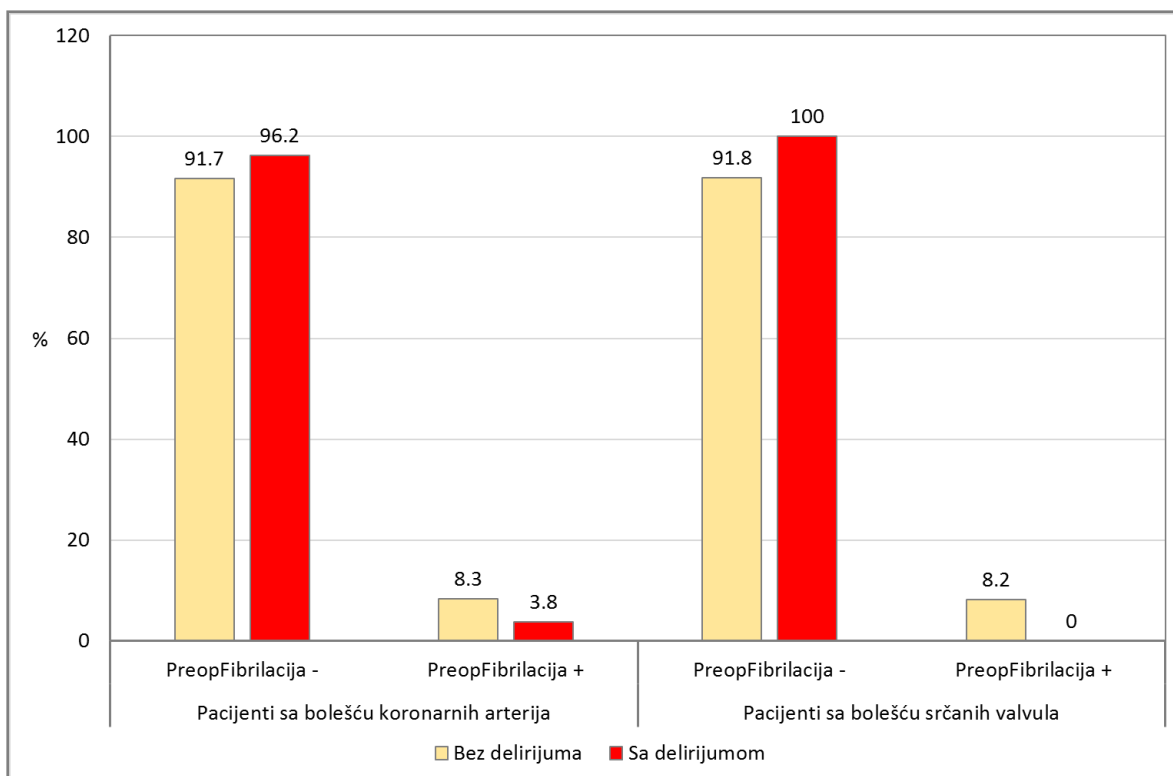
4.1.5. Preoperativna fibrilacija

Tabela Zastupljenost preoperativne fibrilacije u dve grupe pacijenata

Preoperativna fibrilacija	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	462 (91,7)	51 (96,2)	513 (92,1)	190 (91,8)	28 (100)	218 (92,8)
Da	42 (8,3)	2 (3,8)	44 (7,9)	17 (8,2)	0	17 (7,2)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede pacijenti sa i bez delirijuma nema značajne razlike u broju pacijenata sa preoperativnom fibrilacijom ni u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 1,371$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 2,471$, $p > 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, nema značajne razlike u broju pacijenata sa preoperativnom fibrilacijom ($\chi^2 = 0,741$, $p > 0,05$). Takođe nema razlike u broju sa preoperativnom fibrilacijom kod pacijenata sa delirijumom u ove dve grupe ($\chi^2 = 1,083$, $p > 0,05$).



Slika Zastupljenost preoperativne fibrilacije u dve grupe pacijenata

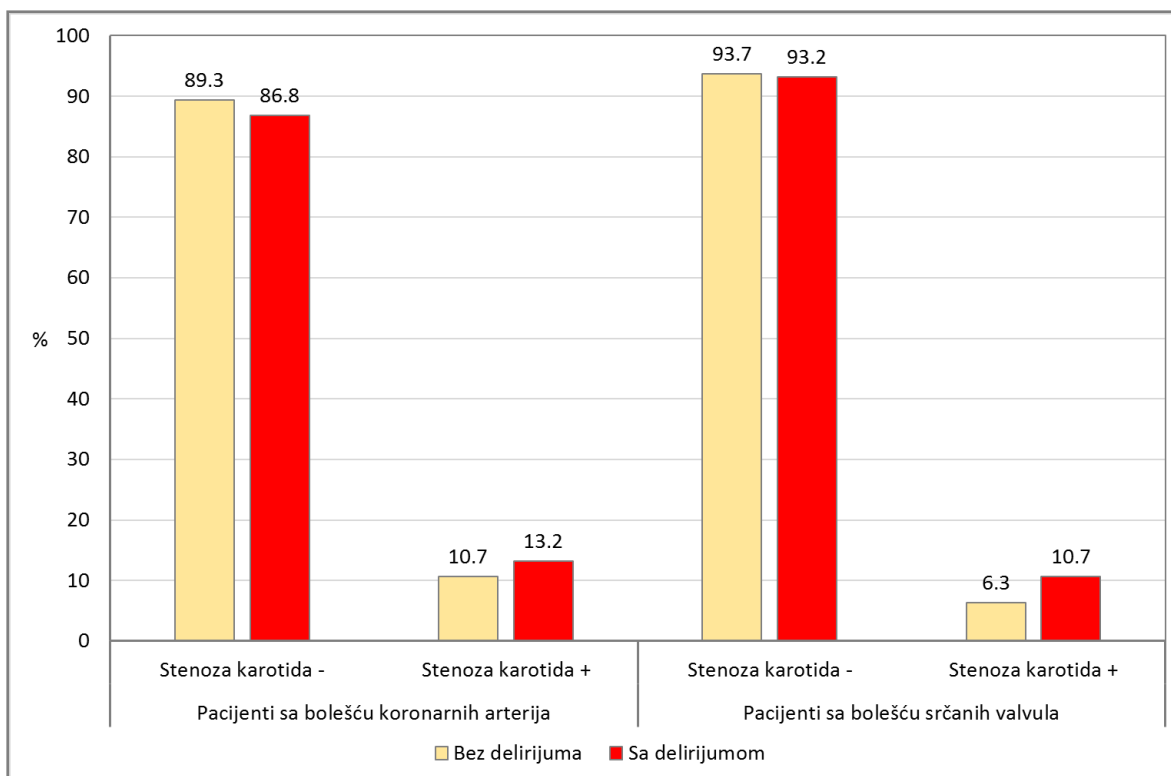
4.1.6. Cerebrovaskularna bolest

Tabela Zastupljenost cerebrovaskularne bolesti u dve grupe pacijenata

Stenoza karotidne arterije	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	450 (89,3)	46 (86,8)	496 (89,0)	194 (93,7)	25 (89,3)	219 (93,2)
Da	54 (10,7)	7 (13,2)	61 (11,0)	13 (6,3)	3 (10,7)	16 (6,8)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede pacijenti sa i bez delirijuma nema značajne razlike u broju pacijenata sa stenozom karotidnih arterija ni u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 0,306$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 0,764$, $p > 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, nema značajne razlike u broju pacijenata sa stenozom karotidnih arterija ($\chi^2 = 3,232$, $p > 0,05$). Takođe nema razlike u broju sa stenozom karotidnih arterija kod pacijenata sa delirijumom u ove dve grupe ($\chi^2 = 0,105$, $p > 0,05$).



Slika Zastupljenost stenoze karotidnih arterija u dve grupe pacijenata

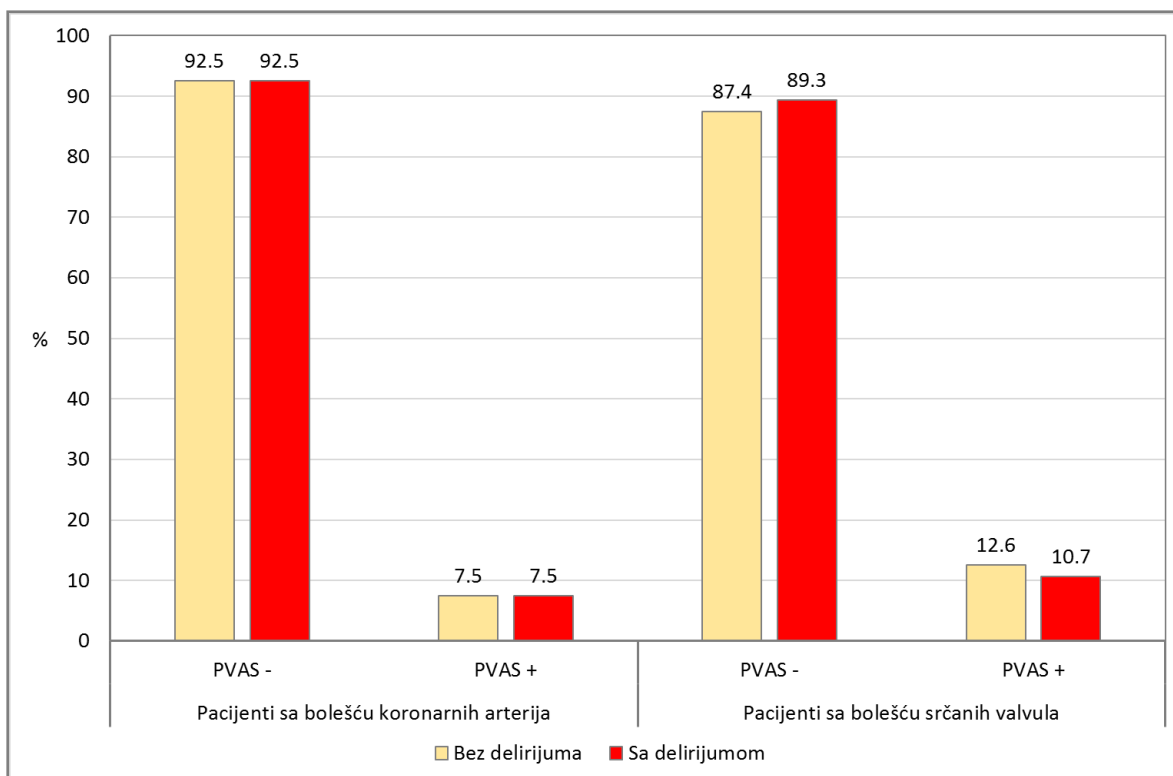
4.1.7. Periferna vaskularna bolest

Tabela Zastupljenost periferne vaskularne bolesti u dve grupe pacijenata

Periferna vaskularna bolest	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	466 (92,5)	49 (92,5)	515 (92,5)	181 (87,4)	25 (89,3)	206 (87,7)
Da	38 (7,5)	4 (7,5)	42 (7,5)	26 (12,6)	3 (10,7)	29 (12,3)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede pacijenti sa i bez delirijuma nema značajne razlike u broju pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću ni u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 0,003$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 0,077$, $p > 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, postoji značajna razlike u broju pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću ($\chi^2 = 4,666$, $p < 0,05$). Kad se uporede pacijenti sa delirijumom u ove dve grupe zaključak je da nema značajne razlike u broju pacijenata sa perifernom vaskularnom bolešću ($\chi^2 = 0,233$, $p > 0,05$).



Slika Zastupljenost periferne vaskularne bolesti u dve grupe pacijenata

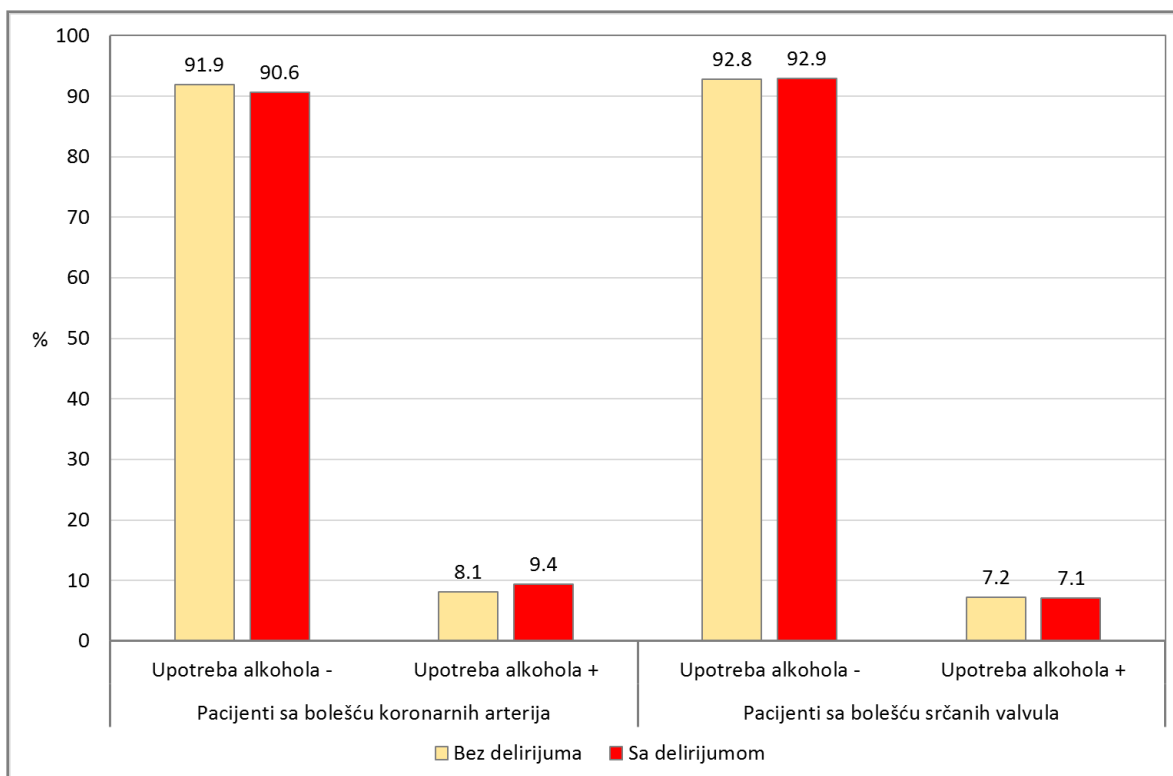
4.1.8. Upotreba alkohola

Tabele Zastupljenost upotrebe alkohola u dve grupe pacijenata

Upotreba alkohola	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	463 (91,9)	48 (9,6)	511 (91,7)	192 (92,8)	26 (9,9)	218 (92,8)
Da	41 (8,1)	5 (9,4)	46 (8,3)	15 (7,2)	2 (7,1)	17 (7,2)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede pacijenti sa i bez delirijuma nema značajne razlike u broju pacijenata koji unose alkohol ni u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 0,107$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 0,001$, $p > 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, nema značajne razlike u broju pacijenata koji unose alkohol ($\chi^2 = 0,237$, $p > 0,05$). Kad se uporede pacijenti sa delirijumom u ove dve grupe zaključak je da takođe nema značajne razlike u broju pacijenata koji unose alkohol ($\chi^2 = 0,122$, $p > 0,05$).



Slike Zastupljenost upotrebe alkohola u dve grupe pacijenata.

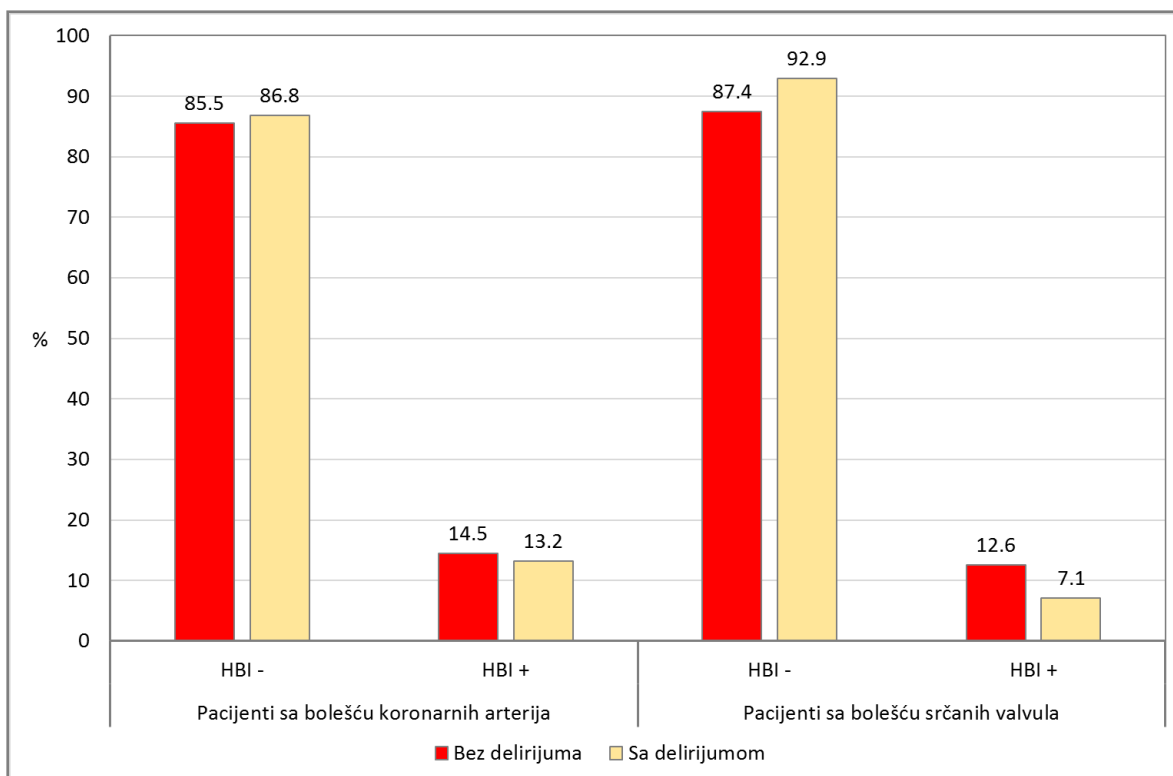
4.1.9. Hronična bubrežna insuficijencija

Tabela Zastupljenost hronične bubrežne insuficijencije u dve grupe pacijenata

HBI	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	431 (85,5)	46 (86,8)	477 (85,6)	181 (87,4)	26 (92,,9)	207 (88,1)
Da	73 (14,5)	7 (13,2)	80 (14,4)	26 (12,6)	2 (7,1)	28 (11,9)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede pacijenti sa i bez delirijuma nema značajne razlike u broju pacijenata koji imaju hroničnu bubrežnu insuficijenciju ni u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 0,064$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 0,689$, $p > 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, nema značajne razlike u broju pacijenata koji imaju HBI ($\chi^2 = 0,841$, $p > 0,05$). Kad se uporede pacijenti sa delirijumom u ove dve grupe zaključak je da takođe nema značajne razlike u broju pacijenata koji imaju HBI ($\chi^2 = 0,682$, $p > 0,05$).



Slika Zastupljenost hronične bubrežne insuficijencije u dve grupe pacijenata

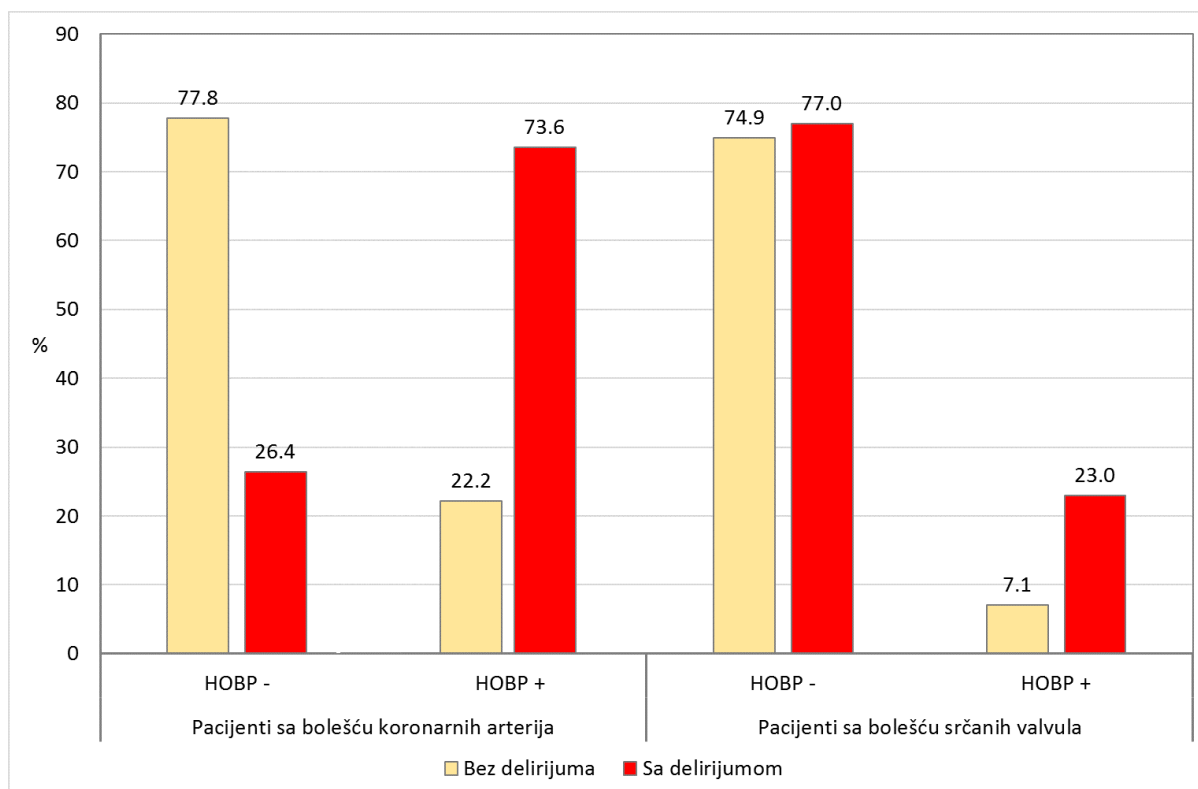
4.1.10. Hronična opstruktivna bolest pluća

Tabela Zastupljenost hronične opstruktivne bolesti pluća u dve grupe pacijenata

HOBP	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	392 (77,8)	14 (26,4)	406 (72,8)	155 (74,9)	26 (92,9)	181 (77,0)
Da	112 (22,2)	39 (73,6)	142 (27,2)	52 (25,1)	2 (7,1)	54 (23,0)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede pacijenti sa i bez delirijuma postoji značajna razlika u broju pacijenata koji imaju HOBP u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 0,0482$, $p < 0,05$), ali je u grupi sa bolešću srčanih valvula značajno manje pacijenata sa HOBP kod pacijenata sa delirijumom, nego u grupi bez delirijuma ($\chi^2 = 4,504$, $p < 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, postoje značajne razlike u broju pacijenata koji imaju HOBP. Takođe, kada se uporede pacijenati sa delirijumom u ove dve grupe zaključak je da je u kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija značajno više onih sa HOBP nego kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 4,293$, $p < 0,05$).



Slika Zastupljenost hronične opstruktivne bolesti pluća u dve grupe pacijenata

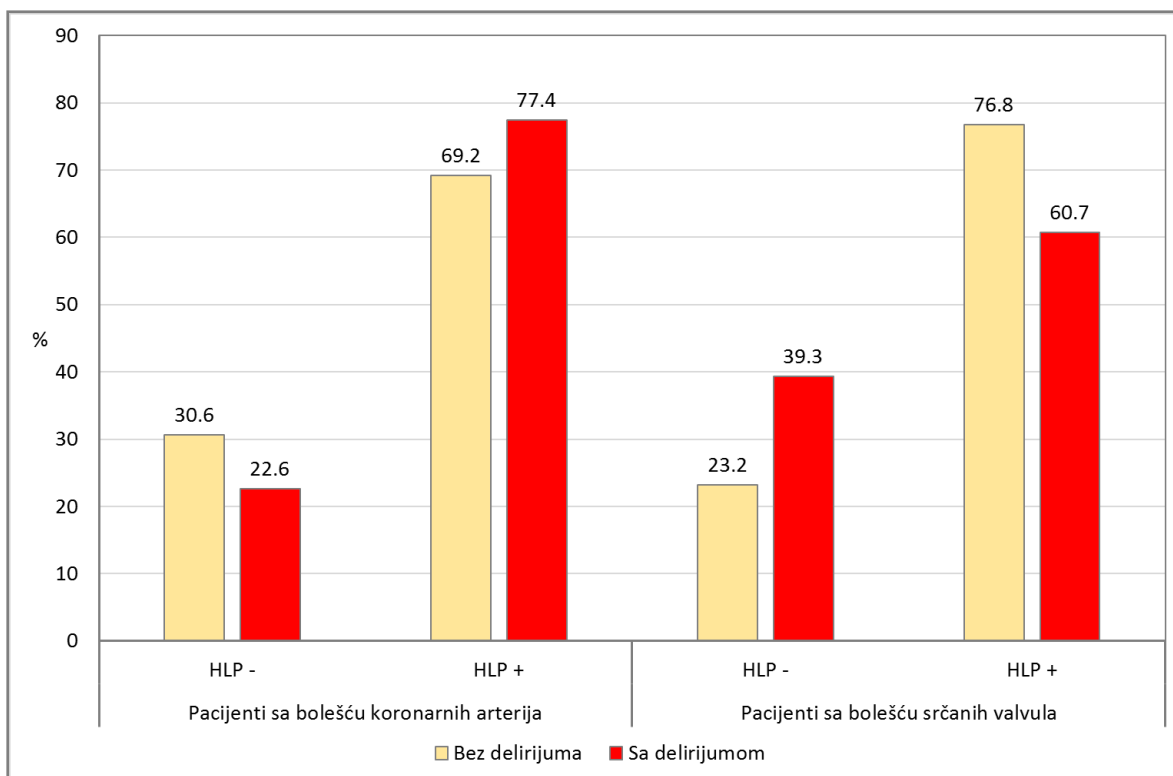
4.1.11. Hiperlipidemija

Tabela Zastupljenost hiperlipidemije u dve grupe pacijenata

HLP	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Ne	155 (30,6)	12 (22,6)	167 (30,0)	48 (23,2)	11 (39,3)	59 (25,1)
Da	349 (69,2)	41 (77,4)	390 (70,0)	159 (76,8)	17 (60,7)	176 (74,9)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede pacijenti sa i bez delirijuma nema značajne razlike u broju pacijenata koji imaju HLP u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 1,503$, $p > 0,05$), kao ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 3,399$, $p > 0,05$).

Između pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i sa bolešću srčanih valvula, nema značajne razlike u broju pacijenata koji imaju HLP ($\chi^2 = 1,927$, $p > 0,05$), a takođe nema ni značajne razlike kad se uporede pacijenti sa delirijumom u ove dve grupe ($\chi^2 = 2,496$, $p > 0,05$).



Slika Zastupljenost hiperlipidemije u dve grupe pacijenata

4.2.1. Značajnost preoperativnih faktora rizika – Univarijantna logistička regresiona analiza

Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija

Faktor rizika	B	UOŠ (95% IP)	P
Pol	-0,183	0,833 (0,406 – 1,711)	0,619
Starost	-0,014	1,014 (0,976 – 1,054)	0,476
Hipertenzija	0,597	1,817 (0,931 – 3,548)	0,08
Dijabetes	0,731	0,841 (0,450 – 1,573)	0,032
Preoperativna fibrilacija	-0,841	0,431 (0,101 – 1,835)	0,255
Stenoza karotidnih arterija	0,303	1,354 (0,667 – 2,749)	0,402
Periferna vaskularna bolest	-0,045	0,956 (0,423 – 2,164)	0,915
Upotreba alkohola	0,101	1,106 (0,486 – 2,513)	0,809
HBI	-0,258	0,773 (0,374 – 1,595)	0,486
HOBP	0,871	0,821 (0,462 – 1,458)	0,043
HLP	0,008	1,008 (0,605 – 1,678)	0,976

Pacijenti sa bolešću srčanih valvula

Faktor rizika	B	UOŠ (95% IP)	P
Pol	0,258	1,294 (0,575 – 2,914)	0,534
Starost	0,002	1,002 (0,952 – 1,055)	0,928
Hipertenzija	-0,853	0,426 (0,191 – 0,949)	0,037
Dijabetes	-0,965	0,381 (0,127 – 1,143)	0,085
Preoperativna fibrilacija	-19,288	0,00	0,998
Stenoza karotidnih arterija	0,583	1,791 (0,477 – 6,721)	0,388
Periferna vaskularna bolest	-0,180	0,835 (0,236 – 2,693)	0,781
Upotreba alkohola	-0,016	0,985 (0,213 – 4,553)	0,984
HBI	-0,625	0,536 (0,120 – 2,390)	0,413
HOBP	-1,473	0,229 (0,053 – 0,999)	0,050
HLP	-0,762	0,467 (0,205 – 1,064)	0,070

U univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi pokazalo se da su od preoperativnih faktor značajni dijabetes i HOBP faktori rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, a kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula značajan negativan faktor rizika je hipertenzija. Pacijenti sa hipertenzijom imaju UOŠ = 0,426, odnosno 57,4% manju šansu da dobiju postoperativni delirijum nego pacijenti bez hipertenzija.

Značajnost preoperativnih faktora rizika – Multivarijantna logistička regresiona analiza

Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi nijedan preoperativni faktor nije se ispoljio kao značajan faktor rizika.

Pacijenti sa bolešću srčanih valvula

U multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi hipertenzija više nije značajan faktor rizika za pojavu postoperativnog delirijuma.

4.3. Intraoperativni faktori rizika

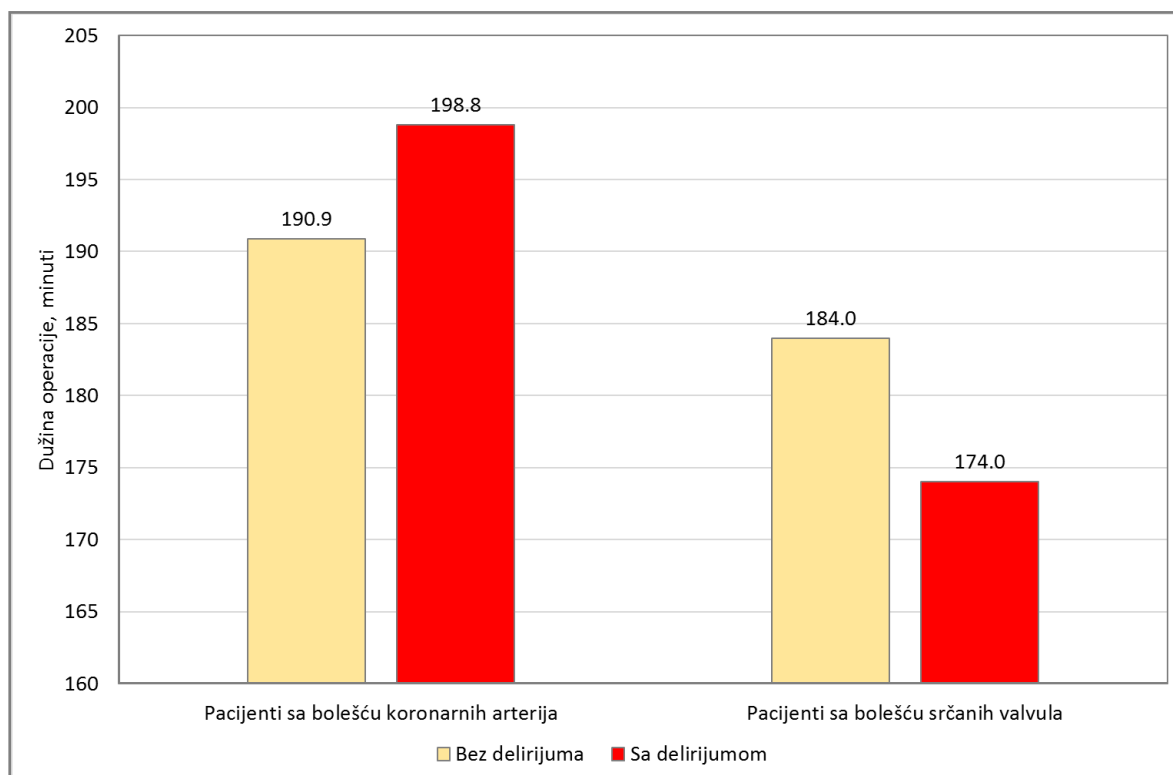
4.3.1. Dužina operacije

Tabela Dužina operacije kod dve grupe pacijenata

	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, $\bar{x} \pm SD$			Delirijum, $\bar{x} \pm SD$		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Dužina operacije	190,9 ± 47,1	198,8 ± 48,6	191,7 ± 47,3	184,0 ± 41,0	174,0 ± 53,1	182,8 ± 42,6

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija nema značajne razlike u dužini operacije između grupe bez i grupe sa delirijumom ($t = 1,157, p > 0,05$), a takođe ni kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula ($t = 1,167, p > 0,05$).

Kad se uporede pacijenti bez delirijuma u ove dve grupe, dobija se zaključak da nema razlike u dužini operacije ($t = 1,843, p > 0,05$), ali kada se uporede pacijenti sa delirijumom zaključak je da je u grupi sa bolešću koronarnih arterija operacija značajno duže trajala ($t = 2,117, p < 0,05$).



Slika Dužina operacije kod dve grupe pacijenata

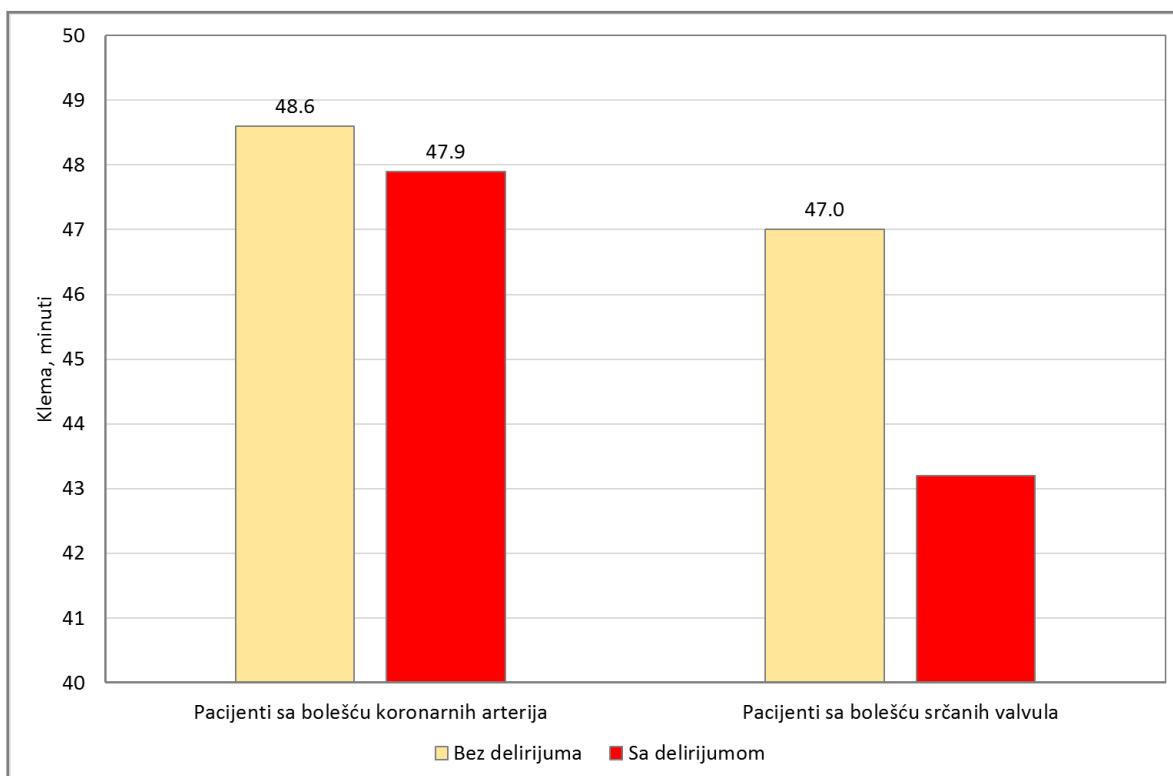
4.3.2 Trajanje cirkulatornog aresta

Tabela Trajanje cirkulatornog aresta u dve grupe pacijenata

	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, $\bar{x} \pm SD$			Delirijum, $\bar{x} \pm SD$		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
ACC	48,6 ±16,1	47,9 ±14,7	48,6 ±16,1	47,0 ±16,0	43,2 ±14,7	46,5 ±16,2

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija nema značajne razlike između grupe bez i grupe sa delirijumom ($t = 0,267, p > 0,05$), a takođe ni kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula ($t = 1,154, p > 0,05$).

Takođe nema značajne razlike kada se uporede pacijenti bez delirijuma u ove dve grupe ($t = 1,199, p > 0,05$), kao ni kada se uporede pacijenti sa delirijumom ($t = 1,280, p > 0,05$).



Slika Trajanje ACC u dve grupe pacijenata

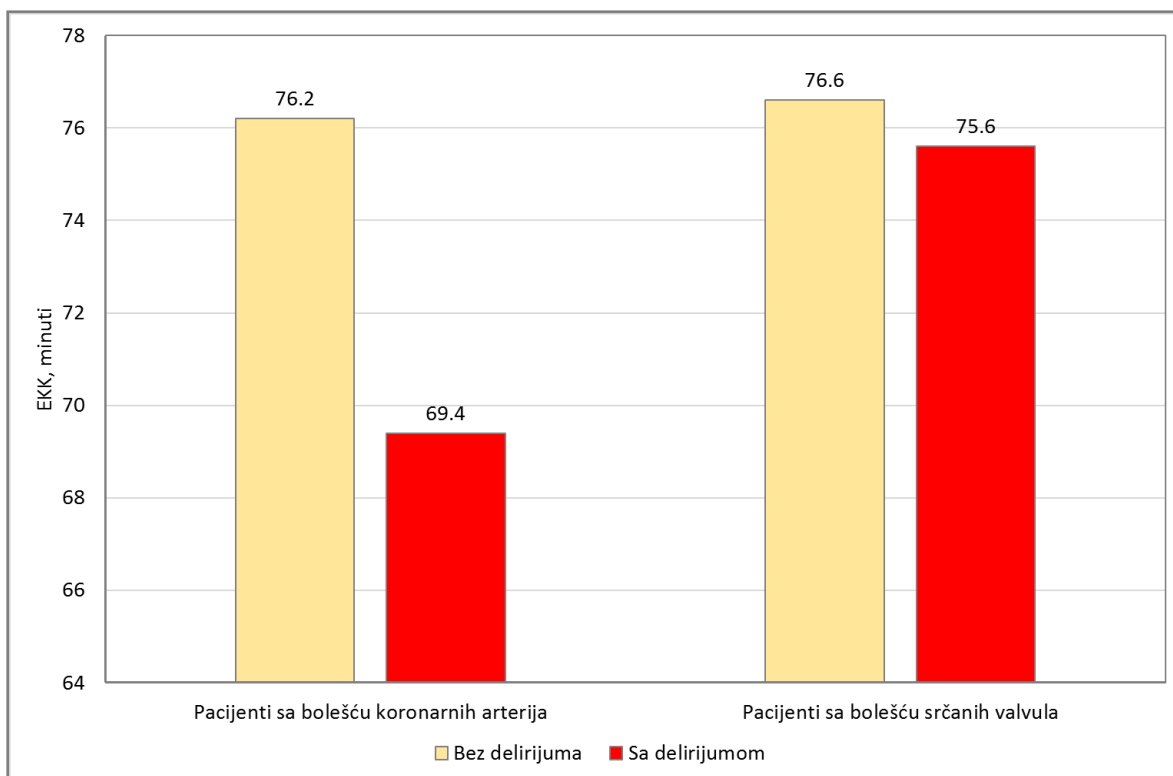
4.3.3. Dužina kardiopulmarnog baypass-a (ECC)

Tabela Dužina kardiopulmonarnog baypass-a u dve grupe pacijenata

	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, $\bar{x} \pm SD$			Delirijum, $\bar{x} \pm SD$		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
ECC	76,2 \pm 24,1	69,4 \pm 24,6	75,4 \pm 24,2	76,6 \pm 20,8	75,6 \pm 18,1	76,5 \pm 20,6

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija nema značajne razlike u dužini ECC između grupe bez i grupe sa delirijumom ($t = 0,321$, $p > 0,05$), a takođe ni kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula ($t = 1,392$, $p > 0,05$).

Takođe nema značajne razlike kada se uporede pacijenti bez delirijuma u ove dve grupe ($t = 0,212$, $p > 0,05$), kao ni kada se uporede pacijenti sa delirijumom ($t = 1,290$, $p > 0,05$).



Slika Dužina ECC u dve grupe pacijenata

4.4.1 Značajnost intraoperativnih faktora rizika – Univarijantna logistička regresiona analiza

Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija

Faktor rizika	B	UOŠ (95% IP)	P
Dužina operacije	0,003	1,003 (0,998 – 1,009)	0,248
Klema	-0,002	0,998 (0,980 – 1,016)	0,789
EKK	-0,002	0,998 (0,984 – 1,012)	0,748

Pacijenti sa bolešću srčanih valvula

Faktor rizika	B	UOŠ (95% IP)	P
Dužina operacije	-0,006	0,994 (0,984 – 1,004)	0,243
Klema	-0,015	0,985 (0,961 – 1,010)	0,249
EKK	-0,012	0,988 (0,971 – 1,005)	0,164

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, kao i kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula nijedan od intraoperativnih faktora nije značajan faktor rizika za pojavu postoperativnog delirijuma.

4.4.2. Značajnost intraoperativnih faktora rizika – Multivarijantna logistička regresiona analiza

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, kao i kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula nijedan od intraoperativnih faktora nije značajan faktor rizika za pojavu postoperativnog delirijuma.

4.5. Postoperativni faktori rizika

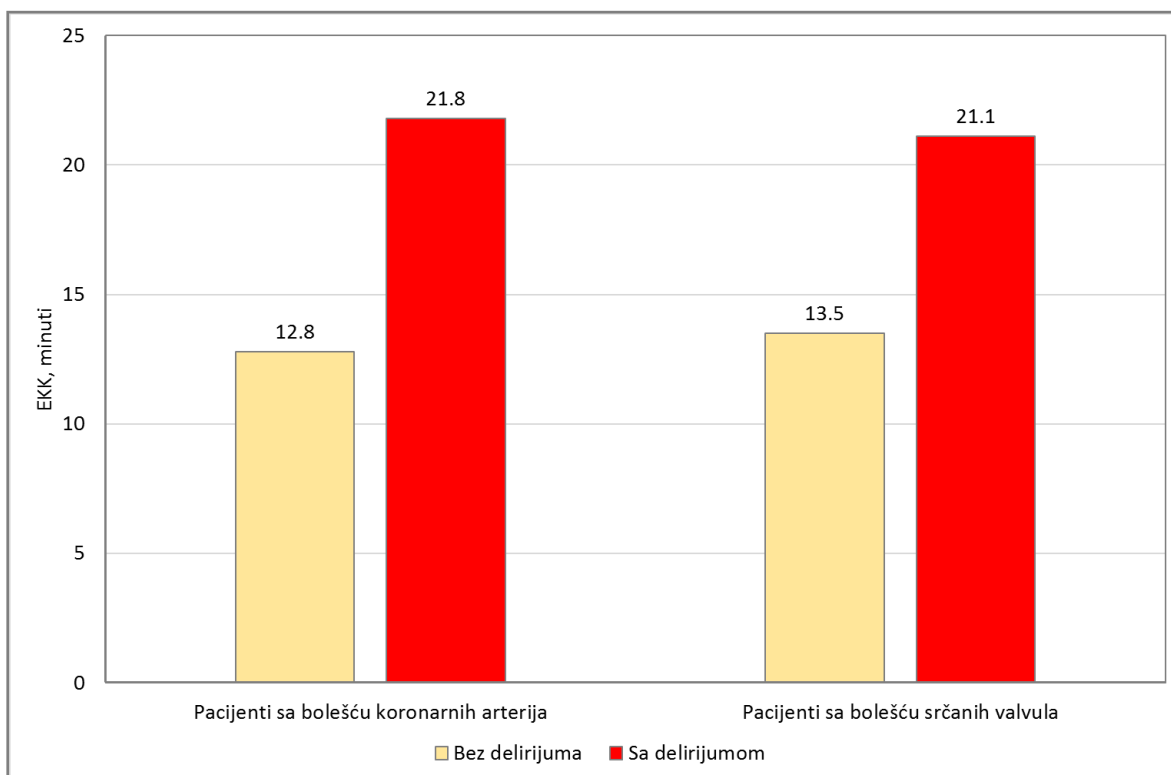
4.5.1. Dužina intubacije

Tabela ... Dužina intubacije kod dve grupe pacijenata

	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, $\bar{x} \pm SD$			Delirijum, $\bar{x} \pm SD$		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
Dužina intubacije	12,8 ± 4,2	21,8 ± 5,4	13,6 ± 5,1	13,5 ± 4,8	21,1 ± 3,4	14,4 ± 5,3

Kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, pacijenti sa postoperativnim delirijumom su imali značajno duže vreme intubacije nego pacijenti bez delirijuma ($t = 14,339$, $p < 0,001$), a ista razlika se pojavljuje i kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula ($t = 8,031$, $p < 0,001$).

Pacijenti bez delirijuma u grupi sa bolešću srčanih valvula imaju duže vreme intubacije, ali je razlika na granici značajnosti ($1,940$, $p = 0,053$), dok kod pacijenata sa delirijumom nema značajne razlike između dve grupe ($t = 0,654$, $p > 0,05$).



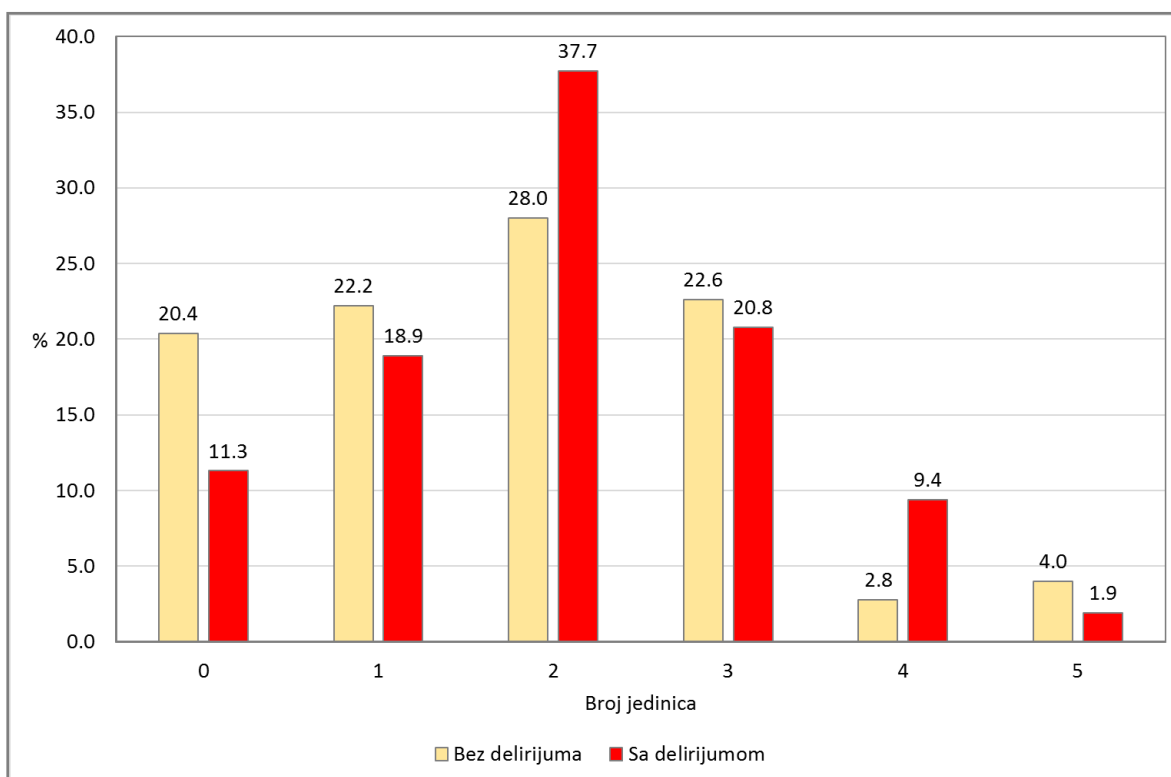
Slika Dužina intubacije kod dve grupe pacijenata

4.5.2. Transfuzija

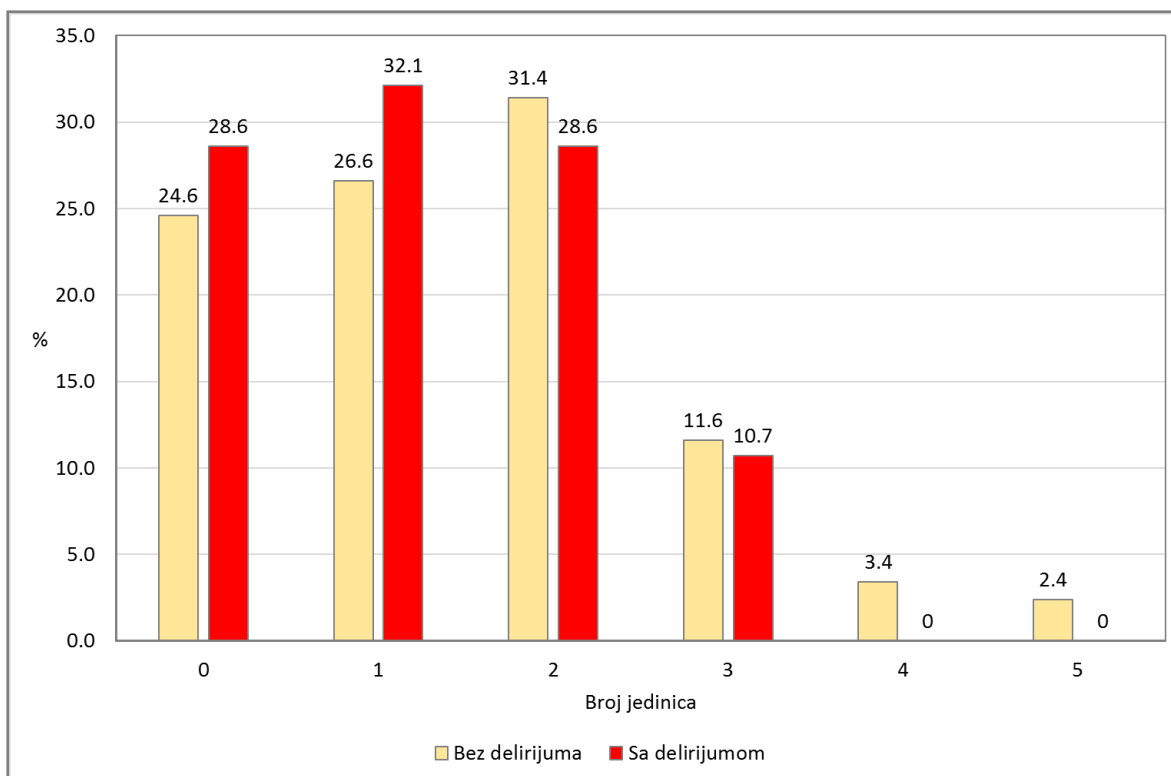
Tabela Raspodela broja jedinica transuzije u dve grupe pacijenata

Transfuzija, broj jedinica	Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija			Pacijenti sa bolešću srčanih valvula		
	Delirijum, n (%)			Delirijum, n (%)		
	Ne	Da	Ukupno	Ne	Da	Ukupno
0	103 (20,4)	6 (11,3)	109 (19,6)	51 (24,6)	8 (28,6)	59 (25,1)
1	112 (22,2)	10 (18,9)	122 (21,9)	55 (26,6)	9 (32,1)	64 (27,2)
2	141 (28,0)	20 (37,7)	161 (28,9)	65 (31,4)	8 (28,6)	73 (31,1)
3	114 (22,6)	11 (20,8)	125 (22,4)	24 (11,6)	3 (10,7)	27 (11,5)
4	14 (2,8)	5 (9,4)	19 (3,4)	7 (3,4)	0	7 (3,0)
5	20 (4,0)	1 (1,9)	21 (3,8)	5 (2,4)	0	5 (2,1)
Ukupno	504	53	557	207	28	235

Kada se uporede frekvence pojavljivanja broja jedinica između pacijenata bez i sa delirijumom, nema značajne razlike ni u grupi sa bolešću koronarnih arterija ($\chi^2 = 9,697$, $p > 0,05$), ni u grupi sa bolešću srčanih valvula ($\chi^2 = 1,882$, $p > 0,05$). Takođe nema značajne razlike kada se uporede pacijenti bez delirijuma u ove dve grupe ($\chi^2 = 9,461$, $p > 0,05$), a ni kada se uporede pacijenti sa delirijumom ($\chi^2 = 6,029$, $p > 0,05$).



Slika Raspodela broja jedinica transuzije kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija



Slika Raspodela broja jedinica transfuzije kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula

4.6. Značajnost postoperativnih faktora rizika – Univarijantna logistička regresiona analiza

4.6.1. Pacijenti sa bolešću koronarnih arterija

Faktor rizika	B	UOŠ (95% IP)	P
Intubacija	0,346	1,413 (1,296 – 1,541)	P < 0,001
Transfuzija	0,158	1,171 (0,944 – 1,452)	0,151

Intubacija je značajan faktor rizika za pojavu postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija, za svaku jedinicu vremena za koju se produžava intubacija, rizik za pojavu postoperativnog delirijuma se povećava za 41%.

4.6.2. Pacijenti sa bolešću srčanih valvula

Faktor rizika	B	UOŠ (95% IP)	P
Intubacija	0,263	1,301 (1,179 – 1,434)	P < 0,001
Transfuzija	-0,214	0,807 (0,565 – 1,153)	0,239

Intubacija je značajan faktor rizika za pojavu postoperativnog delirijuma i kod pacijenata sa bolešću srčanih valvula, za svaku jedinicu vremena za koju se produžava intubacija, rizik za pojavu postoperativnog delirijuma se povećava za 30%.

Statističkom obradom pokazalo se da su dijabetes i hronična opstruktivna bolest pluća statistički značajni factor za nastanak postoperativnog delirijuma kod prve grupe pacijenata, a prolongirana intubacija kod obe grupe pacijenata.

4.7. Rezultati dobijeni metodama mašinskog učenja i automatske obrade podataka (data mining)

Ulazni podaci dati su u vidu tabele u Excel fajlu, koja pored naziva kolona, ima ukupno 792 reda sa podacima. U koloni opis, navedene su informacije koje su dostavljene od izvora podataka. Kolona vrsta atributa i komentar, su kolone koje su kreirane nakon analize podataka, tj. analizirane su vrednosti koje svaka kolona dobije, te da li su za datu kolonu dostupni podaci u svakom redu.

Konstatovano je da za attribute, a za koje su dostavljeni opisi, u podacima se pojavljuju samo te vrednosti i da nema nedostajućih vrednosti.

Slika Ulazni podaci o pacijentima (deo podataka)

Tabela Analiza ulaznih podataka

RB	Naziv kolone	Opis	Vrsta atributa	Komentar
1	Pol	1 – M, 2 – Z	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
2	Starost		Numeric	Informacija dostupna za svaki red
3	vrsta operacije	1 - koronarni bolesnici, 2 – valvularni	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
4	Delirijum	1 – bez delirijuma, 2 – sa delirijumom	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
5	Intubacija		Numeric	Informacija dostupna za svaki red

RB	Naziv kolone	Opis	Vrsta atributa	Komentar
				red
6	Alkohol	1 – sa upotrebom, 2 – bez upotrebe	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
7	PreOPfibrilaci	1 - bez, 2 - sa	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
8	DM	Dijabetes : 1 – ima, 2 - nema	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
9	HBI	1 - ima, 2 – nema	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
10	HTA	1 - ima, 2 – nema	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
11	HOBP	1 - ima, 2 – nema	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
12	HLP	1 - ima, 2 – nema	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
13	PVAS	1 - nema, 2 – ima	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
14	CDS vrata	1 - ima, 2 – nema	Nominal	Informacija dostupna za svaki red
15	Klema		Numeric	Informacija dostupna za svaki red
16	DuzOper		Numeric	Informacija dostupna za svaki red
17	EKK		Numeric	Informacija dostupna za svaki red
18	GF1		Numeric	Informacija dostupna za svaki red
19	GF7		Numeric	Informacija dostupna za svaki red
20	KOMPLI		Nominal	Informacija dostupna za svaki red
21	KRE-PRE		Numeric	Informacija dostupna za svaki red
22	KRE-POS		Numeric	Informacija dostupna za svaki red

RB	Naziv kolone	Opis	Vrsta atributa	Komentar
23	TRANSFU		Nominal	Informacija dostupna za svaki red
24	REVISIO		Nominal	Informacija dostupna za svaki red

4.7.1. PRIPREMA ULAZNIH PODATAKA ZA WEKA SOFTVER

U Weka softveru postoji pravilo da se atribut, a koji predstavlja klasu, uvek postavlja kao poslednji atribut. Atribut delirijum je atribut koji predstavlja klasu i on je u skladu sa navedenim, postavljen kao poslednji atribut. Redosled ostalih atributa je ostavljen kako je navedeno u prethodnoj tabeli.

Za potrebe Weka softvera kreiran je ARFF (*Attribute Relation File Format*) fajl. Naziv fajla je Cardio.arff. (Slika)


```

% 1. Naslov: Baza podataka o pacijentima koji su imali operaciju na srcu
% 2. Izvor podataka: Bojan
% 3. Broj instanci: 792
% 4. Broj atributa: 23 plus class - delirijum
% 5. Atributi:
%     1. Pol
%     2. Starost
%     3. vrsta operacije
%     4. Intubacija
%     5. Alkohol
%     6. PreOPfibrilaci
%     7. DM
%     8. HBI
%     9. HTA
%    10. HOBP
%    11. HLP
%    12. PVAS
%    13. CDS vrata
%    14. Klema
%    15. DuzOper
%    16. EKK
%    17. GF1
%    18. GF7
%    19. KOMPLI
%    20. KRE-PRE
%    21. KRE-POS
%    22. TRANSFU
%    23. REVISIO
%    24. Delirijum
%
% 6. Class Delirijum: ( 1 –bez dilinjuma, 2 – sa dilirijumom)
%
% Class Vrijednosti Broj instanci
%     1         711
%     2         81
%
@relation cardio
@attribute Pol' { 1, 2}
@attribute 'Starost' numeric
@attribute 'VrstaOperacije' { 1, 2}
@attribute 'Intubacija' numeric
@attribute 'Alkohol' { 1, 2}
@attribute 'PreOPfibrilaci' { 1, 2}
@attribute DM' { 1, 2}
@attribute HBI' { 1, 2}
@attribute HTA' { 1, 2}
@attribute HOBP' { 1, 2}
@attribute HLP' { 1, 2}
@attribute PVAS' { 1, 2}
@attribute 'CDSVrata' { 1, 2}
@attribute klema' numeric
@attribute 'DuzOper' numeric
@attribute EKK' numeric
@attribute GF1' numeric
@attribute GF7' numeric
@attribute 'KOMPLI' { 1, 2,5}
@attribute 'KRE-PRE' numeric
@attribute 'KRE-POS' numeric
@attribute 'TRANSFU' { 0, 1, 2,3,4,5}
@attribute 'REVISIO' { 0, 1,2}
@attribute 'delirijum' { 1, 2}
@data
1,42,1,9.00,1,1,2,2,2,2,2,1,2,35,216,80,78,84,2,120,140,2,1,1
1,43,1,7.00,1,1,2,2,2,2,2,1,2,45,216,92,80,87,2,116,139,1,1,1
1,43,1,8.00,1,1,1,2,1,2,1,2,2,35,212,75,78,89,2,116,139,3,1,1

```

Slika Deo Cardio.arff fajla

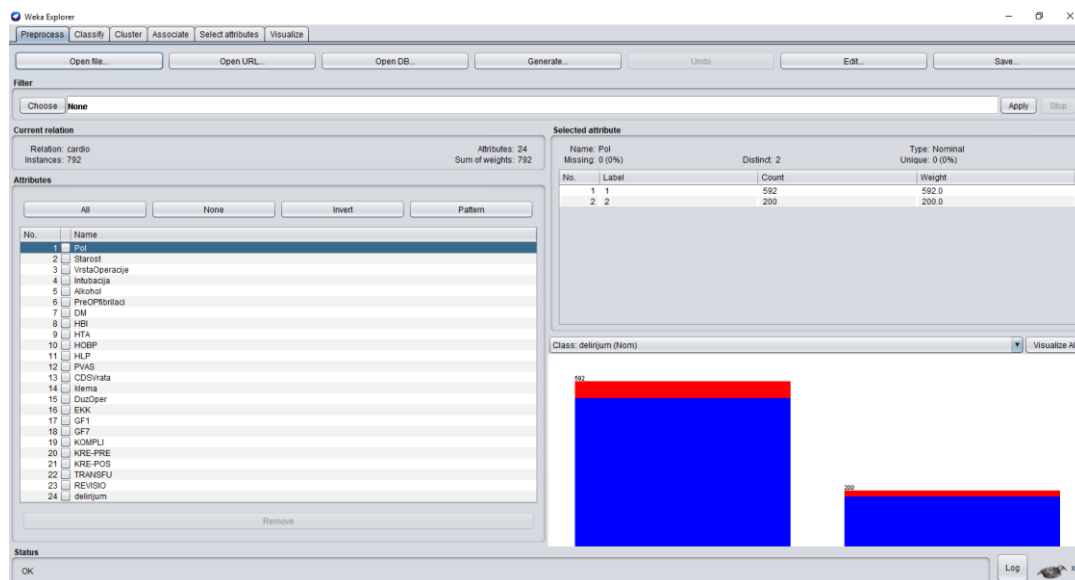
4.7.2. IMPORT PODATAKA U WEKA SOFTVER

Import podataka urađen je kroz Weka Explorer, kao što je prikazano na slici. Takođe se na slici može videti da Cardio.arff fajl ima 792 instance i 24 atributa, a što je i identifikovano u fazi pripreme podataka.

Weka omogućava da se, pozicioniranjem na određeni atribut, jednostavno identifikuje vrsta podatka, koliko ima nedostajućih podataka, različitih vrednosti itd. Za svaki atribut je urađen ovaj pregled. U fazi pripreme podataka već je provereno da li postoje neki atributi za koje nedostaje neka informacija. Kroz ovaj vizuelni prikaz podataka, dodatno se proverila vrednost atributa „starost“, odnosno da li postoje neke instance, koje bi zbog ovog podatka mogle uticati na kvalitet rezultata. Na primer da li

postoje neki pacijenti koji su operisani, a da imaju preko 100 godina. Uočeno je da je minimalna vrednost za godinu pacijenta bila 42 što je moguća vrednost, a maksimalna vrednost 74.

U slučaju da je bilo „spornih“ vrednosti atributa ili instanci, u ovoj fazi su se mogli koristiti Weka integrisani filteri. Naime, Weka uključuje mnoge filtere koji mogu biti korišćeni za prečišćavanje podataka pre nego što se počne koristiti neki klasifikacioni algoritam ili neki drugi algoritam koji se koristi za druge oblike mašinskog učenja (npr. grupisanje podataka – Cluster i slično). Ovi filteri pomažu pri pripremi podataka i sa njima se jednostavno može ukloniti nešto što je sporno na nivou instance (reda) ili na nivou atributa.



Slika Import Cardio.arff fajla u Weka - Explorer

4.7.3. KLASIFIKACIJA SA WEKA SOFTVEROM

Weka omogućava da se izvrši klasifikacija primenom algoritama već integrisanih u ovaj softver. Kako unapred nije moguće znati koji će algoritam biti najbolji za ovaj problem, bilo je potrebno eksperimentisati sa više algoritama i videti koji algoritam postiže najbolje rezultate.

Da bi se odredila procena koji je algoritam najbolje primijeniti za dati zadatak, tj. da bi se identifikovao algoritam koji ima najbolje performanse i vreme izvršavanja, potrebno je i opisati neke izlazne varijable koje se generišu Weka softver u svom panelu pod nazivom „Classifier output“.

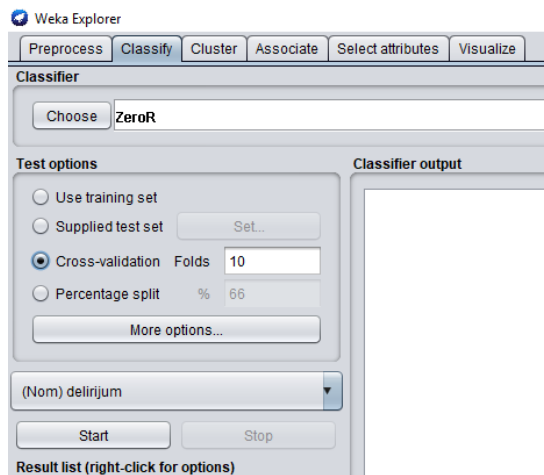
4.7.3.1. Treniranje i testiranje

Prilikom klasifikacije podataka preporučljivo je imati dva različita skupa podataka, tj. podatke za trening (učenje) sa kojima se kreira model mašinskog učenja i podatke za testiranje, koji se koriste za procenu performansi modela mašinskog učenja. Međutim, često nisu dostupni podaci i za trening i za testiranje, već je dostupan samo jedan skup podataka, kao što je slučaj i u ovom problemu.

Weka softver nudi četiri test opcije, i to:

- *Use training skup* - opcija koja pretpostavlja da se model kreira na jednom fajlu, testira na način da se primeni na tom istom fajlu. Ovo je u stvari loša ideja sa stanovište procene rezultata i ne preporučuje se njeno korišćenje.
- *Supplied test skup* - opcija koja pretpostavlja da se model izgradi na jednom fajlu, a zatim primeni na drugi fajl. Ako postoji drugi fajl, ovo je ono što je potrebno uraditi. Međutim obično ne postoji taj drugi fajl.

- *Percentage split* - opcija koja razdvaja podatke, na način da odvaja $x\%$ podataka za treniranje, a ostatak za testiranje.
- *Cross-validation (CV)* - opcija koja se izvršava slično kao razdvajanje fajla na procenete. Ovdje se radi o razdvajanju fajla na određeni broj delova (engl. *folds*). U Weka softveru podrazumjevana vrednost za Folds je 10. Navedena vrednost znači da se skup podataka deli na 10 delova. Devet delova koristi se za učenje, a jedan deo se ostavi za testiranje. Svaki put uzima se drugi, različit deo za testiranje. Na ovaj način dobija se 10 rezultata procene, i zatim se računa prosečna tačnost. U stratifikovanoj unakrsnoj validaciji, a kada se vrši inicijalna podela, osigurava se da svaka faza sadrži otprilike tačan deo vrednosti klase. Nakon što je izvršena 10-kratna unakrsna provera i izračuna se rezultat evaluacije, Weka pokreće konačni algoritam učenja, tj. 11 put, na celom skupu podataka kako bi se dobio finalni model.



Slika Test opcije dostupne u Weka - Explorer

U posmatranom problemu postoji jedan skup podataka i nadalje će se koristiti samo opcija *Cross-validation* sa 10 *folds*.

4.7.3.2. Matrica zabune

Pre same analize rezultata, koji se dobiju primenom algoritama učenja, a koji su integrisani u Weka softver, potrebno je objasniti šta je matrica zabune (engl. *confusion matrix*). Naime, *confusion matrix* je tabela koja se često koristi da opiše performanse klasifikacionog modela, ili klasifikatora, na skupu trening podataka za koje su poznate tačne izlazne vrednosti.

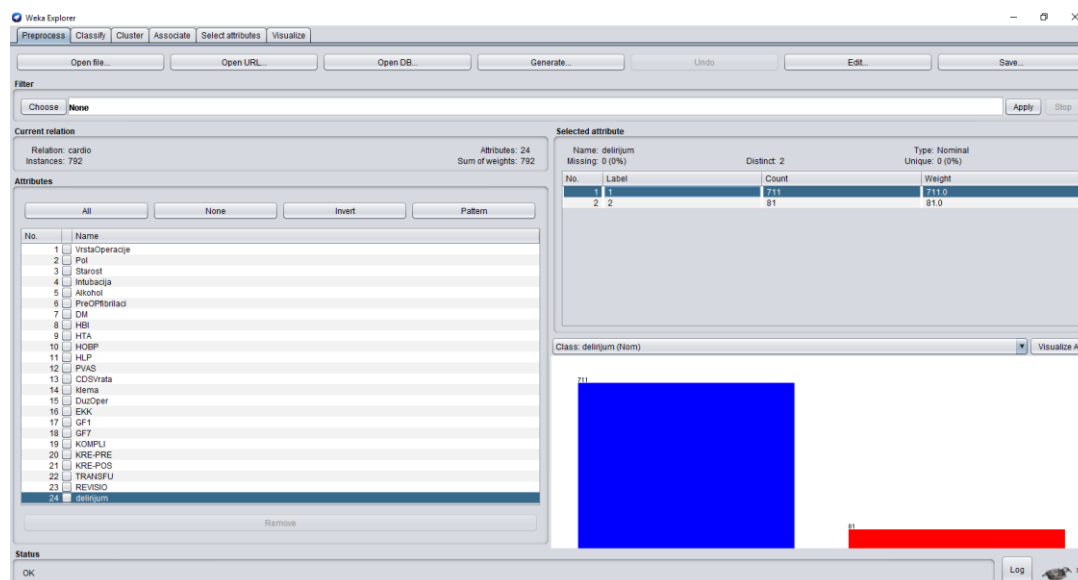
Ova matrica će biti objašnjena na primeru datih podataka. Na ovaj skup podataka će se primeniti algoritam J48. Ovaj algoritam je primenjen samo da bi se generisali rezultati i dobila matrica zabune, a koja će se ovom prilikom analizirati.

Tabela Confusion matrix na primeru podataka iz zadatka dobijena primenom J48 algoritma

Broj instanci 792	Classified as a	Classified as b	
Actual a=1	670	41	711
Actual b=2	35	46	81
	705	87	

Iza Tabele se može zaključiti sledeće:

- Postoje dve klase (delirijum) koje je moguće predvideti, i to: 1 (bez delirijuma) i 2 (sa delirijumom).
- Klasifikator J48 uradio je ukupno 792 procene, tj. za 792 pacijenta procenjeno je da li su imali delirijum ili ne.
- Za 792 instance, klasifikator je predvideo klasu 1 ukupno 705 puta, a klasu 2 ukupno 87 puta.
- U originalnom fajlu delirijum sa vrednošću 1 ima 711 pacijenata, a sa vrednošću 2 ima 81 pacijent.



Slika Pregled klase delirijum učitanoj Cardio.arff fajlu kroz Weka – Explorer

U slučaju gdje postoje dve klase, kao što je u ovom zadatku, 1 - bez delirijuma i 2 – sa delirijumom, predikcija može imati četiri različita rezultata, kao što je prikazano na slici.

True positive - TP i *true negative - TN* su ispravne klasifikacije. Inače, ukoliko postoji tri ili više klasa, kao ispravne klasifikacije se posmatraju uvijek one koje se nalaze na glavnoj dijagonali. *False positive - FP* je kada je rezultat pogrešno predviđen kao pozitivan, a u stvarnosti je negativan.

U slučaju podataka iz tabele, FP bi bilo 35 instanci koje su u stvarnim podacima imali vrednost delirijum 2, tj. sa delirijumom, a klasifikator je procenio da su to instance koje imaju vrednost delirijum 1, tj. bez delirijuma. *False negative - FN* je kada je rezultat pogrešno predviđen kao negativan, dok je u stvari pozitivan. U slučaju podataka iz tabele FP bi bilo 41 instanci koje su u stvarnim podacima imali vrednost delirijum 1, tj. bez delirijuma, a klasifikator je procenio da su to instance koje imaju vrednost delirijum 2, tj. sa delirijumom.

Prilikom rada algoritma posmatrano je nekoliko parametara, kao što su Accuracy, Precision, Recall i F-measure. U daljem tekstu su opisani ovi parametri.

- *True positive rate* se izračunava kao broj TP podeljen sa ukupnim brojem pozitivnih, tj. $TP + FN$.
- *False positive rate* se izračunava kao broj FP podeljen sa ukupnim brojem negativnih, tj. $FP + TN$.
- Sveukupna stopa uspeha (engl. *overall success rate*) je broj ispravnih klasifikacija podeljen sa ukupnim brojem klasifikacija. Formula koja izračunava ovu vrednost, primenjena na rezultate dobijene primenom J48 na Cardio.arff, je:

$$Accuracy = \frac{TP+TN}{TP+TN+FP+FN} \times 100 = \frac{670+46}{792} \times 100 = 90.404\% \quad (1)$$

U Weka softveru ova informacija je označena kao *Correctly Classified Instances*.

- Stopa greške u procentima se računa po formuli prikazanoj u tekstu niže. U formulu su uključeni rezultati dobijeni primenom J48 na Cardio.arff.

$$Error\ rate = \frac{FP+FN}{TP+TN+FP+FN} \times 100 = \frac{35+41}{792} \times 100 = 9.596\% \quad (2)$$

Do ove informacije, označene u Weka softveru kao *Incorrectly Classified Instances*, moglo se doći da se od 100% oduzme procentualna vrednost izračunate tačnosti, tj. vrednost za *Correctly Classified Instances*.

- *Precision* predstavlja odnos ispravnih klasifikacija i ukupnih pozitivno predviđenih klasifikacija.

$$Precision = \frac{TP}{TP+FP} = \frac{670}{705} = 0.950 \quad (3)$$

U formulu su uključeni rezultati dobijeni primenom J48 na Cardio.arff. i dobijena je preciznost od 0.950. Drugim riječima, ovaj parametar daje odgovor na pitanje koliko, od svih pacijenata koji su označeni da nemaju delirijum prilikom operacije, njih u stvari je imalo operaciju bez delirijuma. Prema ovoj procjeni, a na osnovu jednačine (3), to bi značilo 95 %. puta.

- *Recall (Sensitivity)* Recall je odnos ispravno predviđenih pozitivnih klasifikacija na sva zapažanja u stvarnoj klasi – yes (Slika 7)

$$Recall = \frac{TP}{TP+FN} = \frac{670}{711} = 0.942 \quad (4)$$

Recall (Sensitivity) bi, u slučaju rezultata dobijenih primenom J48 klasifikatora na Cardio.arff, dalo odgovor na to, da od svih pacijenata koji su u stvarnim podacima imali podatak da je operacija prošla bez delirijuma, koliko je klasifikator njih zaista klasifikovao kao takve. U ovom slučaju model ima *recall* od 0.942. Drugim riječima to bi značilo da on tačno identifikuje 94.2 %. svih pacijenata koji nisu imali delirijum. Ovo je dobar rezultat za ovaj model.

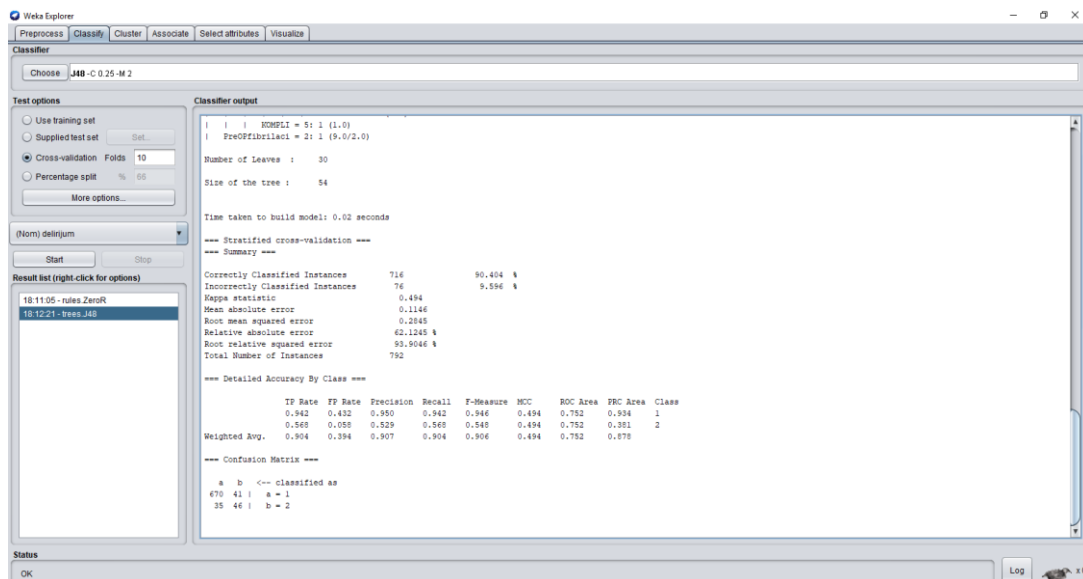
- *F-measure* je mera koja kombinuje *Precision* i *Recall*

$$FMeasure = 2 \times \frac{Precision \times Recall}{Precision + Recall} = 0.946 \quad (5)$$

Prema tome, ova mera uzima u obzir i *false positive* i *false negative* vrednosti. Intuitivno ovu meru nije lako razumjeti kao meru tačnosti, ali *F-measure* je obično korisnija informacija od tačnosti, posebno kada se ima neujednačena raspodela klasa. Tačnost najbolje funkcioniše ako su mere *false positive* i *false negative* sličnih vrednosti. Ako su vrednosti *false positive* i *false negative* veoma različite, onda je bolje pogledati kako *Precision* tako i *Recall*.

- *Kappa Statistics*. U slučaju neuravnoteženih skupova podataka pokazano je da se samo tačnost ne može koristiti za procenu korisnosti klasifikacionog modela. U ovu svrhu kao dobar izbor navodi se korišćenje Kappa statistike. Kappa statistika je analog korelacionog koeficijenta. Kada je vrednost Kappa statistike jednaka nuli, to ukazuje na nedostatak bilo kakvih odnosa između oznake klase i atributa instanci. Rezultat Kappa ide od 0 do 1. Veće vrednosti Kappa znače da postoji jača usklađenost.
- *Receiver Operating Statistics (ROC)* kriva je osnovni alat za procenu tačnosti algoritma. Ona iscertava vrednosti *True positive rate* u odnosu na *False positive rate*. Tačnost testa se meri sa oblasti ispod ROC krive i koja se označava sa AUC (*Area Under The Curve ROC*). AUC je oblast između krive i x ose. U odnosu na vrednost AUC definisano je 5 kategorija za performanse, i to: .90-1 izvesne performanse, .80-.90 dobre performanse, .70-.80 zadovoljavajuće performanse, .60-.70 loše performanse, .50-.60 neuspešne ili nedovoljne performanse.

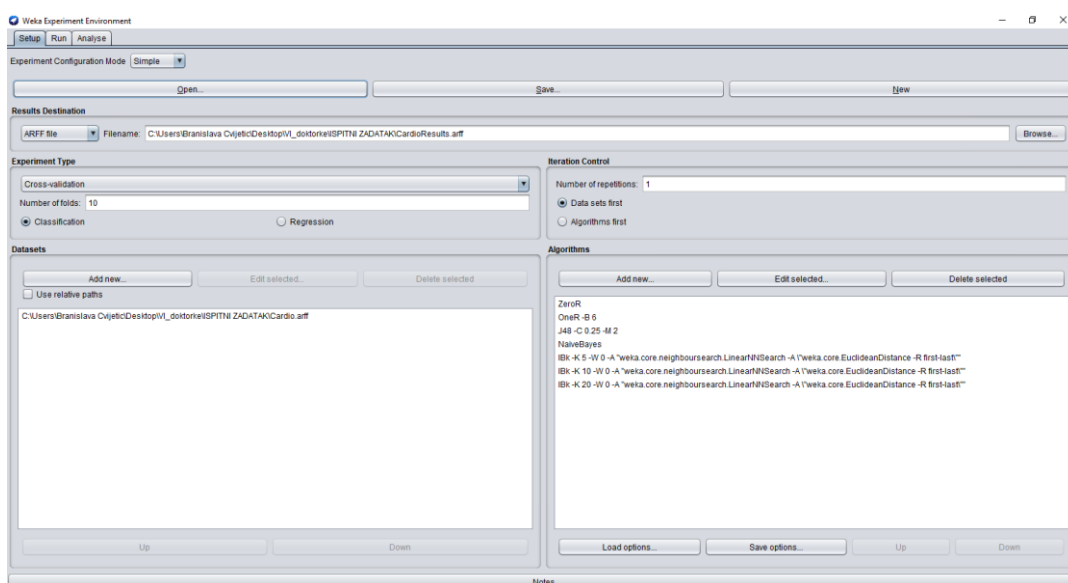
Pored mera koje se računaju na osnovu tačnosti, klasifikatori se takođe mogu uporediti i prema aspektu brzine izgradnje modela.



Slika Pregled rezultata primene J48 algoritma (test cross-validation, Folds 10) na Cardio.arff fajlu

Za potrebe analize podataka korišćena je Weka aplikacija Experimenter. Ova aplikacija na jednostavniji način omogućava poređenje rezultata, nego pojedinačno pokretanje svakog algoritma kroz Weka Explorer. Međutim, kroz Weka Explorer se može videti više informacija, kao što je na primer kako izgleda proračun algoritma Naive Bayes za attribute koji imaju numeric ili nominal vrstu podatka, kao i dosta alata za vizualizaciju podataka. U ovom radu nadalje će se koristiti Weka aplikacija Experimenter i njene mogućnosti.

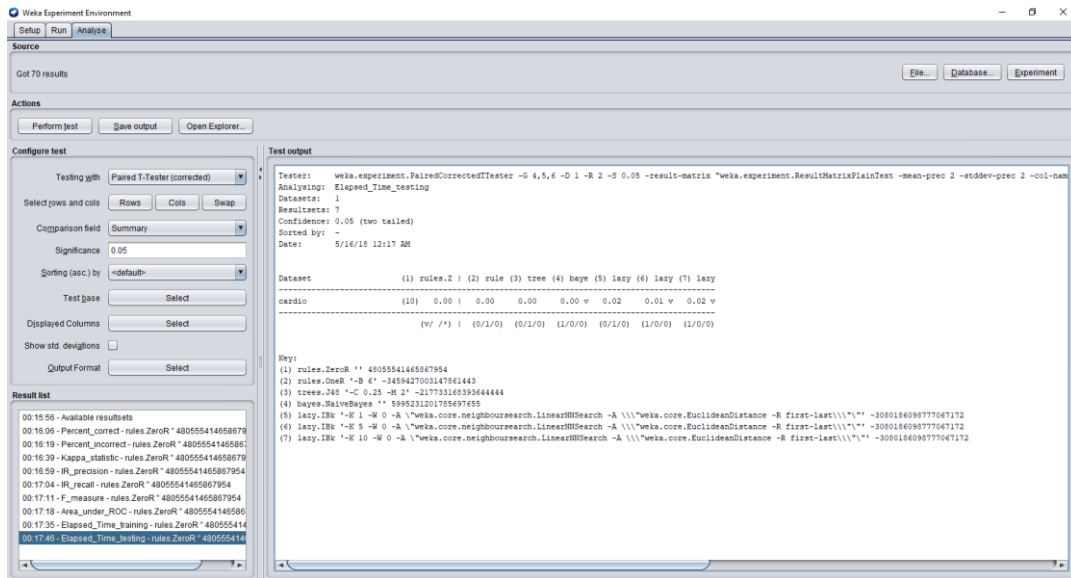
Prvo je kreiran Weka Experiment Configuration file, pod nazivom CardioExperiment.exp. Importovani je Cardio.arff fajl. Ostavljena je podrazumevana vrednost za testiranje cross-validation sa 10 folds. Zatim su, redom dodavani algoritmi, ZeroR, OneR, J48, Naive Bayes i IBk (k=5, k=10, k=20).



Slika CardioExperiment.exp u Weka Experiment

Pokrenut je projekat preko taba Run prikazanog na slici a zatim preko taba Analyse, mogu se videti rezultati koji su snimljeni u fajl CardioResults.arff koji je kreiran prilikom Skupup-a CardioExperiment.exp.

Weka Experiment Environment okruženje je korisno za analizu rezultata primene jednog ili više algoritama, jer ovaj deo aplikacije nudi uporedne rezultate i omogućava njihov eksport u format pogodan za dalju analizu. Pomoću opcija, prikazanih na slici biće izdvojene određene informacije za dalju uporednu analizu u vidu tabele.



Slika CardioResult.arf u Weka Experiment Environment

Tabela Parametri dobijeni primenom algoritama klasifikacije

	ZeroR	OneR	J48	Naive Bayes	IBk k=5	IBk k=10	IBk k=20
Percent_correct	89.77	92.68	89.90	90.41	89.78	89.77	89.77
Percent_incorrect	10.23	7.32	9.59	10.22	10.48	10.23	10.23
Kappa_statistic	0.00	0.52	0.48	0.28	0.00	0.00	0.00
IR_precision	0.90	0.94	0.95	0.92	0.90	0.90	0.90
IR_recall	1.00	0.98	0.94	0.97	1.00	1.00	1.00
F_measure	0.95	0.96	0.95	0.94	0.94	0.95	0.95
Area_under_ROC	0.50	0.73	0.77	0.90	0.56	0.60	0.64
Elapsed_Time_training	0.00	0.01	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00
Elapsed_Time_testing	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.01

5. DISKUSIJA

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 povezanošću, 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.

Incidenca poostoperativnog delirijuma kod kardiohirurških pacijenta neke studije povezuju sa vrstom kardiohirurške operacije⁽⁶⁵⁾. Vrsta kardiohirurške procedure(sa ili bez kardiopulmonarnog bypass-a) može imati značajnu ulogu. Kardiopulmonarni bypass(upotreba mašine za ekstrakorpornu cirkulaciju) dovodi do povećanog rizika od tromboembolijskih komplikacija, u kojima je broj embolusa značajniji od njihove veličine⁽⁶⁶⁾. Emboličke komplikacije dovode do povećanog stvaranje neurotransmitera enolase, koja je parametar koji je povišen kod delirijantnih bolesnika. Perikardna sukcijska može značajno oštetiti kapilarnu perfuziju krvi, što može dovesti do embolije malih arterija mozga i ishemije mozga⁽⁶⁷⁾. U razmatranju hipoksije i mikroembolije moždanih arterija, hipoteza je da povećano vezivanje amino kiselina glutenske receptore može prouzrokovati produženu kalcijum-zavisnu depolarizaciju što može dovesti do degeneracije neurona⁽⁶⁸⁾. Sinteza acetilholina je veoma osetljiva na hipoksiju što može dalje doprineti do poremećaja transmisije acetilholina u razvoju delirijuma⁽⁶⁹⁾. Većina istraživanja su došle do manje pojave postoperativnog delirijuma nakon elektivne koronarne hirurgije u odnosu na operacije srčanih valvula i aneurizmi ushodne aorte. Kod pacijenata starije dobi incidenca je generalno gledano oko 25%, međutim variranja u literaturi i studijama su ogromne, od 10% do 80%⁽⁷⁰⁾.

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 medikamena 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.

Kod delirijantnog pacijenta moramo razmotriti i druga stanja koja mogu dovesti do promenjenog psihičkog stanja pacijenta, a to su:

- apstinencijalni sindrom
- delirijum tremens
- antifosfolipidni sindrom
- demencija

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⁽⁷¹⁾
- 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⁽⁷²⁾.
- 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 iluzja, halucinacija i paranoje⁽⁷³⁾.
- 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⁽⁷⁴⁾
- 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⁽⁷⁵⁾
- 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⁽⁷⁶⁾

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⁽⁷⁷⁾.

- Brojne studije su dokazale vezu između antiholinergičnih lekova i postoperativnog delirijuma⁽⁷⁸⁾. Acetilolin je glavni transmitter koji utiče na mentalni status. Antiholinergijski agensi su supstance koji blokiraju neurotransmitter acetilholi 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⁽⁷⁹⁾. 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.

Postoperativni faktori rizika:

- Produžena intubacija- udružena sa plućnim oboljenjima, anemijom, poremećajom 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⁽⁸⁰⁾. 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($p+0,06$)⁽⁸¹⁾. Nielson je pratio starije pacijente tri meseca nakon operacije kuka- statistički značajnih kognitivnih poremećaja nije bilo⁽⁸²⁾.

U farmakološkom tretmanu postoperativnog delirijuma na našoj Klinici za Kardiohirurgiju KCS koristi se Haloperidol. Haloperidol je jedan od starijih antipsihotika, pripada butirofenonskoj klasi ima farmakološko dejstvo slično fenotiazinima. Najčešće se koristi u za lečenje shizofrenije i za tetman akutnih psihoznih stanja i delirijuma. Dugotrajni dekanonati estari se koristi kao injekcija koja daje svake četiri nedelje ljudima sa shizofrenijom ili srodnim bolestima koji imaju istoriju neredovnog uzimanja leka a pate od čestih recidiva bolesti ili da bi se prevazišli drugi problemi sa oralnim predoziranje. Njega je otkrio Pol Jansen a FDA ga je odobrila 1967 godine. Haloperidol ima jako centralno antidopaminergičko dejstvo i klasifikuje se kao visokopotentni neuroleptik. On je aproksimativno pedeskup puta potentniji nego Hlorpromazin. Ima snažno dejstvo u suzbijanju halucinacija i deluzija, najverovatnije usled efektivne blokade dopaminergičkih receptora mezokorteksa i limbičkog sistema mozga. On blokira dopaminergičko dejstvo u nigrostrijalnim putevima što je verovatan razlog za visoku učestalost ekstrapiramidalno-motornih nuspojava(distonija, akatizija, pseudoparkinsonizam). On ima ima u manjoj meri antihistaminska i antiholinergička svojstva, mora se naglasiti ipak manje nego drugi antihipsotitci, stoga u nekim

slučajevima može uzrokovati kardiovaskularne i antiholinergične nuspojave poput hipotenzije, suvih usta, opstipacije. Periferni antidopaminergični efekti Haloperidola su razlog za njegovo jako antiemetičko dejstvo, u ovom slučaju on deluje na hemoreceptorsku pobuđivačku zonu. Koristan je i za nekoliko formi mučnine i povraćanja kao posledice hemoterapije. Periferno dejstvo isto tako dovodi do relaksacije gastričnih sfinkter mišića i povišenog oslobađanja hormona prolaktina, što može dovesti do povećanja grudi sekrecije mleka kod oba pola.

U kliničkoj praksi Haloperidol se koristi intravenozno ili intramuskularno. Po preporukama intravenska doza od 2 do 2,5mg je dovoljna za manju agitaciju pacijenta, 5mg za srednju agitaciju i 7,5 do 10mg za izraženu agitaciju. Kod starijih pacijenata doze bi trebalo da budu jedna trećina od propisanih, a neke studije preporučuju 0,25 do 0,5mg svakih četiri sata. Doze se mogu ponavljati svakih 30 minuta dok se psihičko stanje pacijenta nestabilizuje i dok ne bude svestan i orjentisan. Ako psihički poremećaj pacijenta dugo traje. prethodna doza može udvostručiti 30 minuta kasnije, cilj je da se naglo prekine stanje agitacije zato što parcijalna kontrola ovog stanja može dovesti do razvijanja dužeg stanja delirijuma. Za perzistentnu i dugotrajnu agitaciju koristi se kontinuirana infuzija 5 do 10mg po satu, više od 1000 mg Haloperidola se može administrirati bez posledica po pacijenta⁽⁸³⁾. Kod izrazito agitiranih pacijenata Haloperidolu se može dodati Lorazepam(1-2mg intravenski na 2-4 časa) jer Lorazepam može smanjiti njegove ekstrapiramidalne negativne efektive posebno kod katatoničnih pacijenta. Drugi parenteralni antipsihotici koji se mogu koristiti nakon ove postoperativne komplikacije su Perfenazin i Hlorpromazin. Oni imaju antiholinergička dejstva pa mogu dovesti do hipotenzije što može biti veoma opasno po kardiohirurškog pacijenta u postoperativnom periodu, ipak u malima dozama mogu biti bezbedni i efikasni. Istraživanje koje je obradilo 28 studija povezanih sa tretmanom postoperativnog delirijuma antipsihotičnim lekovima došlo je do sledećih zaključaka⁽⁸⁴⁾:

- oko 75% pacijenata koji su tretirani kratkotrajno malim dozama antipsihotika su dobro reagovali
- u grupi koja je dobro reagovala na ovaj vid terapije nije bilo razlike u starosnoj strukturi i vrsti operacije
- nije dokazano da različiti subtipovi delirijuma različito reaguju na primenjene antipsihotike
- nije bilo značajne razlike u dejstvu Haloperidola i drugih atipičnih antipsihotika u odnosu na druge

Od 1964 do 2015 godine objavljeno je 196 publikacija koje su povezane sa postoperativnim delirijumom u kardiohirurgiji. Najveći broj studija su bile prospektivne studije- ukupno 95, uključujući 13 prospektivnih kohortnih studija, 78 prospektivnih opservacionih studija, 2 prospektivne multicentrične studije, koje su praćene recenziranim člancima(ukupno 42, među kojima su 32 narativna, 8 sistematskih, 1 kombinovan sistematski i meta analiza i jedna meta analiza). Manja grupa od 10 studija su retrospektivne kohortne studije. Ostali radovi su prezentacije pojedinih slučajeva, meta analize, case-control studije. Broj ispitanih preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih faktora rizika je ogroman, ali nijedan faktor rizika ili preventivna metoda nisu nedvosmisleno i naučno dokazani. Ipak Haloperidol je lek izbora u tretmanu postoperativnog delirijuma u najrazvijenijim zemljama sveta, kako nakon kardiohirurških operacija, tako i nakon operacija svih grana hirurgije.

Osim farmakološkog tretmana delirijatnog pacijenta moraju se preduzeti određeni koraci prema bolesniku i odnosu sa njim. Bolnička soba ili okolina pacijenta treba da bude u balansu između prekomerne stimulacije i prekomernog smanjena senzornih stimulusa bolesnika u cilju smanjivanja njegove konfuzije. To se može postići sa:

- postavljanjem sata u bolničku sobu pacijenta
- postavljanjem kalendara
- postavljanjem poznatih porodičnih predmeta iz njegovog doma
- da pacijentove naočare ili slušni aparat budu lako dostupne u odnosu na bolnički krevet
- obezbediti odgovarajuću osvetljenost sobe dnevnim svetlom, kao i odgovarajuće osvetljenje tokom noći
- izolovanje pacijenta u posebnu sobu radi smanjenja buke
- maksimalno smanjivanje medicinskih tretmana tokom noći
- radi smanjivanja rizika od povrede, ako stanje bolesnika to dozvoljava, ukloniti kateter i sve intravenske linije

Razlika između ovog istraživanja i većine drugih do sad objavljenih u svetu je da su se u isto vreme proučavala pajava postoperativnog delirijuma u odnosu na vrstu kardiohirurške operacije i u odnosu na potencijalne faktore rizika. Većina studija su se bavili samo identifikovanjem faktora rizika za ovu postoperativnu komplikaciju ili samo njegovom incidencom ili samo njegovom incidencom u odnosu na vrstu operacije.

Studija Yildezia, na primer je dokazala značajnu statističku povezanost postoperativnog delirijuma sa: povećanim postoperativnim vrednostima natrijuma, kalijuma, glukoze, zatim poremećajem ritma spavanja, povišene godine pacijenta i trajanje operacije. Miyazaki je identifikovao sledeće faktore rizika: stenoza karotidne arterije veća od 50%, koncentracija kreatinina veća od 1.3mg po dl, hipertenzija, arijalna fibrilacija i pušenje. Preoperativni moždani udar i trajanje kardiopulmonarnog baypass-a su identifikovani kod delirijantih kornarnih bolesnika u studiji koju su sproveli Rolfson sa saradnicima. Mu je u svojoj studiji prikazao da povećan nivo kortizola statistički povezan sa delirijumom. Iako je alkohol i zloupotreba opijata dokazan faktor rizika(Marcantonio), u našoj studiji nisu bili značajno statistički značajno povezani, što možemo pripisati pogrešnim anamnestičkim podacima od pacijenta, koje je veoma karakteristično za naše područje. Godine pacijenta su bile povezivane sa pojavom postoperativnog delirijuma od početka istraživanja ove komplikacije, što se može povezati sa uznapredovalom procesu arterioskleroze, ali kao i u novijim studijama to nije bio slučaj u ovom istraživanju.

Drugačiji rezultati ove studije u odnosu na druge mogu se objasniti kasnijem dolasku pacijenta na odgovarajuće dijagnostičko ispitivanje a samim tim i kasnijem vremenu operativnog lečenja u odnosu na već uznapredovali patološki proces. Nerazvijena mreža zdravstvenih usluga, nedovoljno zdravstveno obrazovanje stanovništva, neodgovarajuća edukacija zdravstvenih radnika i manjak preventivnih zdravstvenih pregleda i godišnjih sistematskih pregleda dovodi do ovog problema. U kardiohirurgiji, kao i u drugim hirurškim granama, ishod i dalji oporavak i kvalitet života pacijenta je usko povezan sa dužinom trajanja i uznapredovalosti bolesti, zbog toga bi poboljšanje ovih uzroka dovelo do bolje zdravstvene zaštite, kao i do boljeg zdravstvenog stanja stanovništva.

Studija je sveobuhvatnija, sa većim poljima istraživanja i samim tim može se zaključiti i da su rezultati validniji i značajniji od drugih istraživanja. Kao što je prethodno rečeno etiološki faktori su mnogobrojni, ali i dalje nedovoljno značajno identifikovani, i mogu biti povezani sa preoperativnim stanjem pacijenta i njegovim komorbiditetima, sa vrstom i tokom same operacije kao i sa njegovom negom u postoperativnom toku. Upravo ova kompleksnost postoperativnog delirijuma zahteva proučavanje problema iz više uglova: hirurškog, anestziološkog, psihijatriskog. Trebalo bi izbeći traženje odgovornosti u hirurgu ili anesteziologu, jer delirijantni pacijent ima povećan rizik od lošeg ishoda i razvoja drugih komplikacija, a takođe i njegovo lečenje je dodatno opterećenje za bolnicu.

Potrebna sveobuhvatna zajednička analiza i saradnja ovih medicinskih disciplina da bi se došlo do boljeg i validnijeg rešenja ovog problema. Postoperativni delirijum je dobro prepoznata komplikacija širom sveta tako da i međusobna saradnja bolničkih centara bi bila značajna. Klinike i bolnice, svakako, imaju drugačije pristupe pacijentu, drugačije vrste hirurškog lečenja i postoperativnog stanja, tako da u budućnosti međusobna saaradnja bi mogla da dovede do zajedničkog algoritma koji bi identifikovao potencijalno delirijatnog pacijenta, kao i do algoritma u procesu njegovog lečenja nakon pojave delirijuma u što boljem oporavka. Takvim identifikovanim pacijentima bi se pristupilo sa posebno pažnjom i posebnim oprezom da ne bi došlo razvoja delirijuma. Najznačajniji su, naravno, preoperativni faktori rizika i sa prepoznavanjem bolesnika sa povećanim rizikom operativno i postoperativno lečenje bi se izvodilo po odgovarajućim protokolima. Primenom odgovarajućih algoritama nekoliko godina i statistička analiza nakon toga, pokazalo bi nam da li je došlo do smanjenja incidence postoperativnog delirijuma, i dalo bi nam smernice za budućnost.

Pored statističkih metoda, nad prikupljenim podacima su primenjene i metode mašinskog učenja i automatske obrade podataka (data maning). 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 skupu trening podataka primenjeno je pet algoritama, i to: ZeroR, OneR, J48, Naive Bayes i IBk. Za IBk algoritam urađena su tri procene za $k=5$, $k=10$ i $k=20$.

Trening skup podataka imao je ukupno 792 instance, pa možemo reći da se radi o jako malom skupu podataka, što se posebno odrazilo na IBk algoritam koji je za relativno mali broj $k=10$, postigao rezultate gotovo identične algoritmu ZeroR.

Algoritam ZeroR se koristi da bi se na osnovu njega poredila tačnost. Naime, tačnost dobijena posredstvom algoritma ZeroR predstavlja osnovnu tačnost, a koja bi trebala da posluži da se uporedi tačnost ostalih algoritama. U rezultatima (prikazani u tabeli) je uočeno da algoritam IBk za $k=5$ ima manji broj tačno klasifikovanih instanci od algoritma ZeroR. Razlog za ovu pojavu može biti zato što atributi u ovom skupu podataka nisu preterano informativni. Međutim, za dovoljno veliko k , a to se za IBk $k=10$ pokazalo da se mogu dobiti teoretski bolji rezultati i dobilo se da su rezultati po procentu tačno klasifikovanih instanci identični ZeroR algoritmu.

Iz navedene tabele može se videti, da najveći procenat korektno klasifikovanih instanci, ima algoritam OneR (92.68), a potom Naive Bayes (90.41). Algoritam OneR ima vrednost Kappa statistike 0.52, a Naive Bayes 0.28. Kako algoritam OneR ima veću vrednost za Kappa statistiku, to znači da postoji bolja usklađenost između atributa i vrednosti instanci.

Najbolju Precision dao je algoritam J48, po čijoj proceni čak 95% instanci, koje su u testnim podacima označene da nemaju delirijum, zaista je i klasifikovano tako. Sa druge strane, najveću vrednost za Recall dali su algoritmi: ZeroR, IBk i OneR, tj. oni imaju najbolji odnos ispravnih klasifikacija i predviđenih klasifikacija. Kod ovih algoritama postoji veća razlika između parametara Precision i Recall u odnosu na druge algoritme. Ukoliko su ove vrednosti slične, tačnost najbolje funkcioniše, a to je slučaj kod J48 algoritma.

Prema dobijenim rezultatima najbolje performanse, ukoliko se posmatra AUC, ima algoritam Naive Bayes.

Kako se radi o malom skupu podataka vreme za trening i vreme za testiranje nije ključna informacija za donošenje zaključka koji je algoritam najbolje primeniti. Kao što je i navedeno u opisu Nearest-neighbor algoritma da se radi o sporom algoritmu, a to su pokazali i dobijeni rezultati.

Izbor adekvatnog, odnosno ispravnog algoritma mašinskog učenja zavisi ne samo od cilja primene, već i od kompatibilnosti skupa podataka.

Kako se radi o malom skupu podataka teško je utvrditi koji bi algoritam bio najbolji. Međutim, ako samo uzmemo u obzir da nam je preciznost algoritma ključna onda bi to u slučaju ovog testa bio algoritam OneR.

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.

6. ZAKLJUČCI

Postoperativni delirijum je jedna od najkompleksnijih i najtežih postoperativnih komplikacija, posebno u kardiohirurgiji.

Na osnovu rezultata našeg istraživanja zaključili smo:

1. Produžena intubacija je bila značajan postoperativni faktor rizika kod obe grupe bolesnika
2. Dijabetes i hronična bolest pluća su bili značajni preoperativni factor rizika u prvoj grupi, grupa koronarnih pacijenata
3. Prva grupa, koronarni bolesnici, imaju veći broj faktora rizika od druge grupe, bolesnici sa valvularnom bolešću
4. Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi postoperativnog delirijuma između dve grupe pacijenata, stoga možemo zaključiti da vrsta kardiohirurške operacije nije bila značajan faktor rizika
5. Identifikovanim pacijentima sa dijabetesom i hroničnom opstruktivnom bolesti pluća potrebno je postoperativno, ukoliko stanje bolesnika to dozvoljava, smanjiti vreme intubacije
6. Postoperativni delirijum kod koronarnih bolesnika se javio kod 53 pacijenata (95%)
7. Postoperativni delirijum kod bolesnika sa oboljenjem srčanih valvula se javio kod 28 pacijenata(10,6)
8. Karakteristike naših bolesnika, što se pod tim podrazumeva uznapredovali patološki proces, utiče na postoperativne komplikacije
9. Postoperativni delirijum značajno komplikuje oporavak pacijnta i produžava njegov boravak u bolnici
10. Naši pacijenti imaju značajno veći komorbiditet u odnosu na pacijente u razvijenom zemljama
11. Dužina operacija i trajanje ekstrakorpolarne cirkulacije u obe grupe nisu bili statistički značajno povezani sa postoperativnim delirijumom

12. Godine pacijenta u obe grupe nisu bili značajan faktor rizika
13. Postoperativni delirijum se više javljao kod muškog pola u odnosu na ženski pol u obe grupe pacijenata, u prvoj grupi je odnos 78,5%:21,5%, a u drugoj 66%:34%
14. Zbog etiološke i patofiziološke kompleksnosti postoperativnog delirijuma potreban je multidisciplinovan pristup ovom problemu
15. Identifikovanjem preoperativnih faktora rizika i identifikovanjem potencijalno delirijatnog pacijenta potrebno je sprovođenje dogovorenih i utvrđenih vrsta operativnog i posotoperativnog lečenja
16. Metodama mašinskog učenja se sa visokom tačnošću može izvršiti predikcija da li će pacijent imati delirijum ili ne, a na osnovu njegovih podataka.

7. LITERATURA

1. **Ancelin ML, De Roquefeul G, Ritchie K.** Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction in the elderly: a review of clinical and epidemiological observations. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000; 48:459-72.
2. **Cole MG.** Delirium in elderly patients. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2004; 12, 7-21.
3. **Stagno D, Gibson C, Breitbart W.** The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliative & Supportive Care* 2004; 2, 171-9.
4. **Gustafson Y, Lundström M, Bucht G, Edlund A.** Delirium in old age can be prevented and treated. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002; 122:810-14.
5. **Roberts, B.** Screening for delirium in an adult intensive care unit. *Intensive Critical Care Nursing* 2004; 20, 206-13.
6. **Meagher DJ, Moran M, Raju B, Gibbons D, Donnelly S, Saunders J, et al.** Motor symptoms in 100 patients with delirium versus control subjects: comparison of subtyping methods. *Psychosomatic*, 2008; 49, 300-8.
7. **Farrell TW, Dosa D.** The assessment and management of hypoactive delirium. *Medicine and Health Rhode Island* 2007; 90, 393-5.
8. **Ely EW et al.** Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit. *Jama.* 2001;286:27033-710.
9. **Pandharipande P, Jackson J, Ely EW.** Delirium: acute cognitive dysfunction in the critically ill. *Current Opinion in Critical Care* 2005; 11, 360-8.
Stygall J, Newman SP, Fitzgerald G, et al. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol* 2003; 22: 579–86.
10. **Siddiqi N, House AO, Holmes JD.** Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and Ageing* 2006;35:350–64.
11. **Packard RC.** Delirium. *Neurologist* 2001; 7:327-40.
12. **Lindesay J, Rockwood K, Rolfson D.** The epidemiology of delirium. In :Lindesay J, Rockwood K, Macdonald A, eds. *Delirium in old age.* Oxford University Press 2002:27-50.
13. **Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, et al.** Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 1999; 15:771-6
14. **Eriksson M, Samuelsson E, Gustafson Y, Åberg T, Engström KG.** Delirium after coronary bypass surgery evaluated by the organic brain syndrome protocol. *Scand Car Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y.* 2002.

15. **Aizawa K, Kanai T, Saikawa Y.** 2002. A novel approach to the prevention of postoperative delirium in the elderly after gastrointestinal surgery. *Surg Today* 32:310-4.
16. **Burkhardt CS, Dell-Kuster S, Gamberini M, et al.** 2010. Modifiable and nonmodifiable risk factors for postoperative delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24:555-9.
17. **Culp K, Tripp-Reimer T, Wadie K, et al.** 1997. Screening for acute in elderly long-term care residents. *J Neurosci Nurs* 29:86-100
18. **Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA.** 1995. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med* 155:461-5.
19. **Fox HM, Rizzo ND, Gifford S.** 1954. Psychological observations of patients undergoing mitral surgery; a study of stress. *Am Heart J* 48:645-70.
20. **Hanania M, Kitain E.** 2002. Melatonin for treatment and prevention of postoperative delirium. *Anesth Analg* 94:338-9.
21. **Inouye S, Charpentier P.** 1996. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 275:852-57.
22. **Inouye S, van Dyck C, Alessi C, Balkin S, Siegal S, Horwitz R.** 1990. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 113:941-8.
23. **Katznelson R, Djaiani GR, Borger MA, et al.** 2009. Preoperative use of statins is associated with reduced early delirium rates after cardiac surgery. *Anesthesiology* 110:67-73.
24. **Kazmierski J, Kowman M, Banach M, et al.** 2010. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: results from the IPDACS Study. *J Psychosom Res* 69:179-85.
25. **Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, et al.** 1994. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 271:134-9.
26. **Martin BJ, Buth KJ, Arora RC, Baskett RJ.** 2010. Delirium as a predictor of sepsis in post-coronary artery bypass grafting patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 14:R171
27. **Mu DL, Wang DX, Li LH, et al.** 2010. High serum cortisol level is associated with increased risk of delirium after coronary artery bypass surgery: a prospective cohort study. *Crit Care* 14:R238.
28. **Norkiene I, Ringaitiene D, Misiuriene I, et al.** 2007. Incidence and precipitating factors of delirium after coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 41:180-5.
29. **Rolfson DB, McElhaney JE, Rockwood K, et al.** 1999. Incidence and risk factors for delirium and other adverse outcomes in older adults after coronary artery bypass graft surgery. *Can J Cardiol* 15:771-6.
30. **Shehabi Y, Grant P, Wolfenden H, et al.** 2009. Prevalence of delirium with dexmedetomidine compared with morphine-based therapy after cardiac surgery: a randomized controlled trial (DEXmedetomidine COMpared to Morphine-DEXCOM). *Anesthesiology* 111:1075-84.
31. **Stransky M, Schmidt C, Gansmeier P, et al.** 2011. Hypoactive delirium after cardiac surgery as an independent risk factor for prolonged mechanical intubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25:968-74.

32. **Szokol JW, Vender JS.** 2001. Anxiety, delirium, and pain in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17:821-42.
33. **Truman B, Ely EW.** 2003. Monitoring in critically ill patients: using the Confusion Assessment Method for the intensive care unit. *Crit Care Nurse* 23:25-38.
34. **Winawer N.** 2001. Postoperative delirium. *Med Clin North Am* 85:1229-39.
35. **Yapici N, Coruh T, Kehlibar T, et al.** 2011. Dexmedetomidine in cardiac surgery patients who fail extubation and present with a delirium state. *Heart Surg Forum* 14:E93-8.
36. **Yildizeli B, Ozyurtkan MO, Batirel HF, Kuscu K, Bekiroğlu N, Yüksel M.** 2005. Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 79:1004-9.
37. **Berrios, G. E. (1981)** Delirium and confusion in the 19th century: a conceptual history. *British Journal of Psychiatry*, 139, 439-49
38. **Bury, J. B. (1958)** History of the Later Roman Empire from the Death of Theodosius I. to the Death of Justinian Vol. II (New York: Dover Publications), ch XV: 63–6.
39. **Caraceni, A. and Grassi, L. (2003)** Delirium: Acute Confusional States in Palliative Medicine. Oxford/New York: Oxford University Press).
40. **Celsus (1935)** On Medicine. Books I–IV, translated by W. G. Spencer Cambridge, MA: Harvard University Press Oxford/New York: Oxford University Press).
41. **Burns A, Gallagley A, Byrne J.** Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:362-7.
42. **Roche V.** Etiology and management of delirium. *Am J Med Sci* 2003;325:20-30.
43. **Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M.** Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001;161:1099-105.
44. **Samuels SC, Neugroschl JA.** Delirium. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p 105-108.
45. **Desborough JP.** The stress response to trauma and surgery. *BJA* 2000;85:109-117.
46. **Broadhurst C, Wilson K.** Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry* 2001; 179:288-9.
47. **Norkiene et al.** Incidence and precipitating factors of delirium after coronary bypass grafting. *Scand Cardiovasc J* 41:180-5.
48. **Zhang WY ete al.** Risk factors for postoperative delirium in patients after coronary bypass grafting: A prospective cohort study. *J Crit Care* 606-12.
49. **Culp K et al.** screening for acute in elderly long-term care residents. *J Neurosci N* 1997;29:86-100.
50. **Gosselt et al.** Risk factors for delirium after on pump cardiac surgery: a systematic review. *Crit Care* 23;19-396.
51. **Miyazaki S et al.** Risk factors of stroke after on pump coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 12:379-89

52. **Thorseindottir SA et al.** Delirium after cardiac surgery: systematic review of prevalence, risk factors and consequences. *Laeknablaidid* 101(6):305-311.
53. **Koster S, et al:** Consequences of delirium after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 93(3):705-711, 2012.
54. **Andrajaitiine J, Sirvinskas E.** Early post-operative surgery delirium risk factors. *Perfusion* 27(2):105-112, 2012.
55. **Rothenhausler HB et al:** Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow up study
56. **Baranyl A et al.** The impact of soluble interleukin-2 receptor as a biomarker of delirium. *Psychosomatics*. 2014;55(1):51-60.
57. **Boustani M et al.** Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *J Hosp Med*. 2010;5(2):69-75.
58. **Cerejeira J et al.** The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):737-54.
59. **Cerejeira J et al.** The cholinergic system and inflammation: common pathways in delirium pathophysiology. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):669-75.
60. **Fong HG et al.** The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg*. 2006;102(4):1255-66.
61. **Gaudreau JP et al.** Psychotogenic drugs and delirium pathogenesis: the central role of thalamus. *Med Hypotheses*. 2002;64(3):471-5.
62. **Gottesman et al.** Delirium after coronary artery bypass grafting and late mortality. *Ann Neurol*. 2010;63(3):338-44.
63. **Hirota T et al.** Prophylactic antipsychotic use of postoperative delirium: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(12):136-44.
64. **Huhges et al.** Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness. *Anesthesiology*. 2013;118(3):631-9.
65. **Marcantonio et al.** Serum biomarkers for delirium. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci*. 2006;61(12):1281-6.
66. **Mangusan RF et al.** Outcomes associated with postoperative delirium after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2015;23(2):156-63.
67. **Khan B et al.** Biomarkers for delirium a review. *A Am Geriatr Soc*. 2011;59(2):256-61.
68. **Morandi et al.** Delirium superimposed on dementia strongly predicts worse outcomes in elder rehabilitation inpatients. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(5):349-54.
69. **Traboki B et al.** Postoperative delirium: risk factors, prevention and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(5):1352-60.
70. **Trzepacz PT et al.** The neuropathophysiology of delirium. Oxford: Oxford University Press; 2002.
71. **Tse L et al.** Pharmacological risk factors for delirium after cardiac surgery: a review. *Curr Neuropharmacol*. 2012;10(3):181-96.
72. **Zaal U et al.** Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2130-7.
73. **Whitlock EL et al.** Postoperative delirium in a substudy of cardiothoracic surgical patients in the BAG-RECALL clinical trial. *Anesth Analg*. 2014;118(4):809-17.

74. **Zhang H et al.** Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2013;17(2):R47.
75. **Fricchione GL et al.** Postoperative delirium. *Am J Psychiatri.* 2008;168:803-812.
76. **Gottesman RF et al.** Delirium after coronary baypass graft sorgery and late mortality. *Ann Neurol.* 2010;67:339-44.
77. **Martin BJ.** Delirium: A cause for concern beyond the immediate postoperative period. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:1114-20.
78. **Tardif BE.** Preliminary report og a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:715-20.
79. **Bakker RC et al.** Preoperative and operative predictors of delirium after cardiac surgery ib elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:544-49.
80. **Laurila JV et al.** The impact of different diagnostic criteria on prevalence rates for delirium. *Dement Geriatr cogn Disord.* 2003;16:156-62.
81. **Petrson JF et al.** Delirium and its motoric subtypes: a study of 614 critically ill patients. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:479-84.
82. **Selnes OA et al.** Do management strategies for coronary artery disease influence a 6- year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg.* 2009;88:445-54.
83. **Blazer DG et al.** Evidence for the diagnostic criteria of delirium: an update. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25:239-43.
84. **Pun BT et al.** Delirium monitoring in the ICU: strategies for initiating and sustaining screening efforts. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:178-88.

Literatura korišćena za primenu metodologije statističku obradu podataka, mašinskog učenja i automatske obrade podataka (data mining):

1. http://ai.fon.bg.ac.rs/wp-content/uploads/2016/10/ML_intro_2016.pdf
2. <https://www.quora.com/In-weka-what-do-the-four-test-options-mean-and-when-do-you-use-them>
3. <http://www.dataschool.io/simple-guide-to-confusion-matrix-terminology/>
4. **Ian H. Witten, Frank Eibe, Mark A. Hall.** „Data mining: practical machine learning tools and techniques.—3rd ed.“, ISBN 978-0-12-374856-0, Elsevier, 2011
5. <https://developers.google.com/machine-learning/crash-course/classification/precision-and-recall>
6. https://spu.fem.uniag.sk/cvicenia/ksov/fuskova-ulicna/Data%20mining/cvicenie8_classification/Cv8_classification_some%20interpretations.pdf
7. <http://blog.exsilio.com/all/accuracy-precision-recall-f1-score-interpretation-of-performance-measures/>
8. **Robert C. Holte**, “Very Simple Classification Rules Perform Well on Most Commonly Used Datasets“, <https://www.mlpack.org/papers/ds.pdf>, 1993
9. https://en.wikipedia.org/wiki/C4.5_algorithm
10. https://en.wikipedia.org/wiki/Bayes%27_theorem
11. **Nils J. Nilsson**, Introduction to machine learning, Stanford University, 2005

12. **S. Russell, P. Norvig**, Artificial Intelligence: A Modern Approach, Pearson Education, 2010

BIOGRAFIJA

LIČNI PODACI

Ime	Bojan Nikolić
Datum rođenja	Maj 08, 1978, Valjevo
Adresa	Strahinjica Bana 66 A 1100 Beograd, Srbija Telefon:+381 11 3034588 Mobilni:+381 64 3106428
Poslovna adresa	Klinički Centar Srbije, Klinika za Kardiohirurgiju 8, Kosta Todorović st 11000 Belgrade, Serbia Phone:+381 11 3629145 Fax:+381 11 3663201
E-mail	nikbojan@yahoo.com

OBRAZOVANJE

- Klinički Centar Srbije Klinika za Kardiohirurgiju, Specijalizacije iz Opšte hirurgije Beograd, 2008-2013 sa odličnom ocenom.
- Medicinski fakultet u Beogradu odbranjena magistarska tema: PFA 100 test i postoperativno krvarenje kod koronarnih pacijenata. 2004-2010.
- Medicinski fakultet u Beogradu. Diploma za lekara opšte prakse. 1997-2003. Prosečna ocena 8,20.

PROFESIONALNO ISKUSTVO

- Klinički Centar Srbije, Klinika za Kardiohirurgiju, 2006-
- Klinički Centar Srbije, Institut za Kardiovaskularne bolesti, Klinika za Vaskularnu hirurgiju, 2004-2006
- Iskustvo u različitim kardiohirurškim procedurama kao prvi hirur i kao prvi asistent pokrivajući brojnu elektivnu i hitnu kardiohiruršku patologiju.
- Iskustvo u radu na Odeljenju Intezivne nege Kardiohirurgije kao i postoperativnom praćenju pacijenata.
- Uključen u brojne istraživačke projekte

- **Istraživačke aktivnosti/prezentacije**

- 2006. S Putnik, A Mikic, M Velinovic, G Panic, A Djordjevic, V Jovicic, **B Nikolic**, N Kovacevic, I Divac, M Ristic. Our experience in surgical treatment dissection of ascending aorta- 150 cases. 2nd. Congress of Cardiothoracic Surgeons of Serbia and Montenegro.
- 2008. S Putnik, **B Nikolic**, I Divac, M Minic, A Djordjevic, I Bilbija, M Velinovic, A Mikic, M Vranes, M Ristic. Acute dissection ascending aorta in second trimester of pregnancy - case report. Congress of Cardiovascular surgeons of Serbia (**oral presentation**).
- 2008. M Velinovic, M Vranes, P Djukic, D Savic, J Perunicic, A Mikic, M Kocica, S Putnik I Bilbija, V Jovicic, A Djordjevic, **B Nikolic**, P Vukicevic, M Ristic. Surgical treatment dissection of ascending aorta. 2nd Congress of Republika Srpska.
- 2008. M Vranes, M Velinovic, P Djukic, D Savic, J Perunicic, A Mikic, M Kocica, S Putnik, I Bilbija, V Jovicic, A Djordjevic, **B Nikolic**, M Ristic. Mechanical complications of acute infarctum. 2nd Congress of Republika Srpska.
- 2009. M Velinovic, D Velimirovic, M Vranes, P Djukic, A Mikic, S Putnik, D Savic, **B Nikolic**. Heart injuries- still a challenge for Cardiac surgery. The open Cardiovascular and Thoracic Surgery Journal, 2009,2, 38-42.
- 2010. **B Nikolic**, S Putnik, I Divac, A Djordjevic, A Mikic, I Bilbija, M Velinovic, M Vranes, M Ristic, D Velimirovic. Acute aortic dissection type I in the second trimester of pregnancy - case report. 59th International Congress of the European Society for the Cardiovascular Surgery (**oral presentation**).
- 2010. M Velinovic, M Vranes, D Savic, A Mikic, S Putnik, M Kocica, I Bilbija, V Jovicic, A Djordjevic, **B Nikolic**, P Djukic, D Velimirovic. Heart injuries- still a challenge for Cardiac surgery. 59th International Congress of the European Society for the Cardiovascular Surgery.
- 2010. A Mikic, S Putnik, A Djordjevic, M Velinovic, M Kocica, V Jovicic, M Vranes, P Djukic, **B Nikolic**, P Vukicevic. Cardiac mixoma- our 27-year experience. 59th International Congress of the European Society for the Cardiovascular Surgery.
- 2010. A Mikic, R Sindjelic, G Vlajkovic, P Djukic, **B Nikolic**, M Velinovic, S Putnik, M Vranes P Vukicevic. Case report- right ventricular myxoma diagnosed at full-term pregnancy. 59th International Congress of the European Society for the Cardiovascular Surgery.
- 2010. D Cvetkovic, M Kocica, T Kocica, LJ Soskic S Putnik, **B Nikolic**, A Mikic, D Velimirovic, P Djukic, M Vranes. Surgical drama in four acts. 1th Heart Surgery Forum Meeting.
- 2010. S Putnik, **B Nikolic**, M Kocica, M Velinovic, A Mikic, V Jovicic, A Djordjevic, D Cvetkovic, I Bilbija, D Markovic. Aortic dissection during pregnancy- case report. 1th Heart Surgery Forum Meeting.
- **2010. B Nikolic**, M Kocica, S Putnik, A Djordjevic, V Jovicic, D Cvetkovic, M Ristic, A Mikic, M Velinovic, D Velimirovic. Pedunculated butterfly-shaped thrombus in the ascending aorta. 1th Heart Surgery Forum Meeting (**oral presentation**).
- 2010. M Kocica, D Cvetkovic, LJ Soskic, S Putnik, T Kocica, **B Nikolic**, A Mikic, M Velinovic, P Djukic, D Velimirovic, M Ristic, M Vranes. Noli me tangere aortic dissection. 1th Heart Surgery Forum Meeting.
- 2011. Cvetković D, Kočica M, Šoškić Lj, Aleksić N, Putnik S, **Nikolić B**, Mikić A, Velinović M, Jovičić V, Bilbija I, Velimirović D, Djukić P, Vraneš M, Ristić M. Aspirin i postoperativno krvarenje kod aortokoronarnog baypas-a u uslovima vantelesnog krvotoka. VI Kongres Kardiovaskularnih hirurga Srbije. Niška Banja.
- 2011. Jovičić V, Putnik S, Djordjević A, Kočica M, Velinović M, Mikić A, Vraneš M, **Nikolić B**, Ristić M, Cvetković D, Bilbija I, Čubrilo M, Šamanović M. Uloga sistema za intraoperativno
-
- spašavanje krvi u elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda. VI Kongres Kardiovaskularnih

hirurga Srbije. Niška Banja.

- 2011. Djordjević A, Kočica M, Jovičić V, Putnik S, **Nikolić B**, Cvetković D, Bilbija I, Grujić M, Čubrilo M, Ristić M, Vraneš M. Odnos između vrednosti Von Willebrandovog faktora i postoperativno krvarenja kod pacijenata sa aortnom stenozom. VI Kongres Kardiovaskularnih hirurga Srbije. Niška Banja.
- 2011. Putnik S, Aleksić N, Velinović M, Mikić A, **Nikolić B**, Matković M, Milašinović G, Velimirović D, Vraneš M. Epikardni pristup stimulacije leve komore u resinhronizacionoj terapiji srčane slabosti. VI Kongres Kardiovaskularnih hirurga Srbije. Niška Banja.
- 2011. Kočica M, Cvetković D, Šoškić Lj, **Nikolić B**, Putnik S, Djordjević A, Aleksić N, Mikić A, Velinović M, Bilbija I, Jovičić V, Djukić P, Ristić M, Velimirović D, Vraneš M. Hirurško lečenje akutne disekcije tip A. VI Kongres Kardiovaskularnih hirurga Srbije. Niška Banja.
- 2011. Mikić A, Velinović M, Putnik S, Kočica M, **Nikolić B**, Jovičić V, Djordjević A, Djukić P, Vraneš P. Naše iskustvo u lečenju intramuralnih hematoma torakalne aorte. VI Kongres Kardiovaskularnih hirurga Srbije. Niška Banja.
- 2011. Cvijić A, **Nikolić B**, Grković S, Marković D, Minić M, Velinović M, Vraneš M. Vrednost preoperativnog PFA kao prediktor povećanog postoperativnog krvarenja. VI Kongres Kardiovaskularnih hirurga Srbije. Niška Banja.
- 2011. S Putnik, **B Nikolic**, I Divac, M Ristic. Aortic dissection in the second trimester of pregnancy- is it possible to save both lives? The Heart Surgery Forum, 14 (5), p.307-308 Oct 2011.
- 2011. Putnik S, Velinović M, Mikić A, Vraneš M, **Nikolić B**, Krstić N, Ristić M. Hirurška revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu kod bolesnika sa lošom funkcijom leve komore. Srpski arhiv.
- 2012. **B Nikolic**, S Putnik, D Lazovic. Can we identify risk factors for postoperative delirium in cardiac coronary patients? Our experience. The Heart Surgery Forum, 15(4), p.195-199, Aug 2012.

DODATNO ZNANJE

- Tečni engleski jezik
 - Bazično znanje standardnih kompjuterskih aplikacija
-

PRILOZI

A. IZJAVA O AUTORSTVU

Ime i prezime autora: Bojan Nikolić


Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**IDENTIFIKACIJA FAKTORA RIZIKA ZA NASTANAK POSTOPERATIVNOG DELIRIJUMA KOD
PACIJENATA SA BOLEŠĆU KORONARNIH ARTERIJA I SRČANIH VALVULA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 04.06.2018. god.

Potpis autora


B. IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKOG RADA

Ime i prezime autora: Bojan Nikolić

Naslov rada: Identifikacija faktora rizika za nastanak postoperativnog delirijuma kod pacijenata sa bolešću koronarnih arterija i srčanih valvula

Mentori: dr Sveta Putnik, profesor

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjena u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**. Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 04.06.2018. god.

Potpis autora



C. IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

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

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

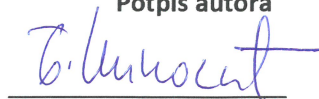
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)**
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci.

Kratak opis licenci je sastavni deo ove izjave).

U Beogradu, 31.05.2018. god.

Potpis autora


1. **Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.