

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА  
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 07.07.2026. године, број 7/XVIII-2/2-МБ, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**„Значај малнутриције за предикцију неповољних клиничких исхода током хирушког лечења болесника са колоректалним карциномом“**

кандидаткиње др Марине Бобош, запослене на Клиници за анестезиологију са реаниматологијом Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић – Дедиње“ у Београду.

| Име и презиме ментора      | Звање  | Научна област    | Установа у којој је запослен |
|----------------------------|--------|------------------|------------------------------|
| др Растко Живић            | Доцент | Хирургија        | МФУБ                         |
| др Славица Мутавџин Крнета | Доцент | Физиолошке науке | МФУБ                         |
|                            |        |                  |                              |

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

| Име и презиме члана комисије | Звање             | Научна област   | Установа у којој је запослен |
|------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------|
| др Иван Палибрк              | Професор          | Анестезиологија | МФУБ                         |
| др Драган Радовановић        | Професор          | Хирургија       | У пензији                    |
| др Радмила Поповић           | Ванредни професор | Анестезиологија | МФ Нови Сад                  |

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**А) Приказ садржаја докторке дисертације**

Докторска дисертација др Марине Бобош написана је на укупно 65 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати,

дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налази укупно 21 табела и 17 слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата, податке о комисији и два прилога.

У **уводу** су описани ембриолошки развој дигестивног тракта и анатомија дебелог црева. Такође су описане улоге дебелог црева у варењу и метаболизму, као и улога цревне микробиоте. На адекватан начин је у потпуности описан колоректални карцином као обољење – његова епидемиологија, клиничка слика, начини постављања дијагнозе, као и модалитети хируршког и осталих видова лечења. Такође је истакнут значај увођења ЕРАС протокола у лечењу пацијената са колоректалним карциномом, а компоненте овог протокола јасно су подељене у посебној табели по фазама хируршког лечења.

У другом делу увода детаљно је описан проблем малнутриције – од дефиниције, преко узрока и последица. Истакнут је проблем постављања дијагнозе малнутриције и табеларно су приказани сви алати који се користе у ту сврху – од епидемиолошких упитника, преко антропометријских мерења, до лабораторијских анализа. Затим је сваки од ових алата детаљно описан, са посебним освртом на ГЛИМ критеријуме, који су један од кључних предмет истраживања ове докторске дисертације.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани. Састоје се од предиктивне валидације ГЛИМ критеријума код пацијената са колоректалним карциномом, одређивања сензитивности и специфичности различитих комбинација ГЛИМ критеријума код пацијената са колоректалним карциномом, утврђивања постојања независних фактора ризика који су у вези са стањем ухрањености болесника за настанак постоперативних компликација након операције колоне и ректума, као и процени разлике у квалитету живота пацијената са малнутрицијом и без малнутриције након хируршког лечења колоректалног карцинома.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да се ради о проспективној кохортној студији која је спроведена у Клиничко-болничком центру „Др Драгиша Мишовић – Дедиње“ у Београду у периоду од 1. јуна 2023. године до 1. јуна 2024. године и у коју је било укључено 105 болесника планираних за колоректалну хирургију због карцинома. Детаљно је описан начин селекције испитаника кроз критеријуме за укључење у студију и искључење из ње. Објашњено је на који начин су пацијенти испитивани и прегледани, шта је преоперативно урађено од лабораторијских и додатних анализа, те да су на основу различитих критеријума сврставани у групу са малнутрицијом и групу са нормалним

нутритивним статусом – тачније, за валидацију ГЛИМ критеријума коришћена је модификована верзија субјективне глобалне процене мСГА као стандардни алат за процену нутритивног статуса. Такође је наведено да је за процену тежине коморбидитета коришћен Чарлсонов индекс коморбидитета, док је за одређивање стадијума болести коришћена стандардна ТНМ класификација. Као примарни исход истраживања наведена је дужина трајања хоспитализације, док је као секундарни исход наведена појава постоперативних компликација. Сви упитници који су коришћени у студији су детаљно описани, а појашњен је и начин скоровања. Наведено је да је за статистичку обраду података коришћен програм IBM SPSS Statistics 27, са стандардним тестовима за континуиране и ординалне варијабле, док је у циљу идентификације потенцијалних нутритивних фактора ризика за настанак постоперативних компликација креиран мултиваријантни модел логистичке регресионе анализе. Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је од стране Етичког одбора установе у којој је спроведена, као и од стране Етичког комитета, Медицинског факултета, Универзитета у Београду. Сви пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у студију.

У поглављу **резултати** детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 126 референци.

## **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације „Значај малнутриције за предикцију неповољних клиничких исхода током хируршког лечења болесника са колоректалним карциномом”, аутора др Марине М. Бобош, констатовано је да утврђено подударање текста износи 12%.

Овај степен подударности последица је цитата, библиографских података о коришћеној литератури, употребе стручних и уобичајених медицинских термина, назива метода и

дијагностичких критеријума, личних имена, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања проистеклих из докторске дисертације, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

## **Ц) Кратак опис постигнутих резултата**

Резултати дескриптивне статистике показали су да је просечна старост међу испитаницима била 66,3 године, као и да су већину чинили мушкарци (60,4%). Индекс телесне масе је био <18,5 код 3,8% пацијената, 18,5-24,9 код 49.5% пацијената, 25-29,9 код 29,5% пацијената, а >30 код 17.2% пацијената. Што се тиче локализације примарног тумора, најчешће су били захваћени сигмоидни колон (28,6%) и ректум (24,7%). Што се тиче стадијума болести, у највећем броју случајева је тумор дијагностикован на почетку болести (у I стадијуму код 37 болесника, односно 35,2% и у IIa стадијуму код 15 болесника, односно 14,3%) и већина пацијената није преоперативно примила хемиотерапију и/или радиотерапију (91,4%). У раду су графички приказани резултати колоректалне хирургије – учесталост различитих врста операција као и појава различитих постоперативних компликација, које су додатно сврстане у градусе према Клавиен-Диндо класификацији. Према мСГА, 33 болесника је било у малнутрицији (31,4%), док је према ГЛИМ критеријумима 58 болесника било у малнутрицији (55,2%). Различите комбинације ГЛИМ критеријума су показале различити проценат малнутриције код болесника. Статистичка анализа је показала да нема статистички значајне разлике у појави постоперативних компликација код болесника са малнутрицијом и болесника са нормалним нутритивним статусом.

За процену повезаности малнутриције и дужине хоспитализације узето је у обзир 84 пацијената, а показана ја статистички значајна разлика у просечној дужини хоспитализације болесника са нормалним нутритивним статусом и болесника са малнутрицијом (и према мСГА и према ГЛИМ критеријума).

За одређивање сензитивности и специфичности различитих комбинација ГЛИМ критеријума узето је у обзир свих 105 пацијената, а као референтна метода коришћена је мСГА процена нутритивног статуса. ГЛИМ критеријуми су у целини показали високу сензитивност (96,97%) и умерену специфичност (63,89%) у односу на мСГА. Затим је извршена и анализа појединачних ГЛИМ комбинација, а оне које су показале сензитивност и специфичност изнад 80% биле су Ф1ЕА, Ф12ЕА, Ф13ЕА и Ф123ЕА, при

чему је најбољи однос сензитивности и специфичности показала ГЛИМ комбинација Ф12ЕА (сензитивност 84,85% и специфичност 83,33%) и за ову комбинацију је Капа тест показао највиши ниво сагласности са мСГА, што је приказано табеларно и графички. Резултати имплицирају да су, за процену нутритивног статуса хируршких болесника са колоректалним карциномом, најважнији ГЛИМ критеријуми невољни губитак телесне масе и смањен унос хране или асимилација.

Приликом утврђивања независних фактора ризика који су у вези са стањем ухрањености болесника за настанак постоперативних компликација након операције колона и ректума, униваријантна анализа је издвојила следеће параметре: ТСФ десно, ТСФ лево, укупни НРС2002 скор и ниво преоперативног албумина као статистички значајне факторе ризика. Затим је, ради процене већег броја потенцијалних фактора ризика, креиран мултиваријантни модел у који су укључене све варијабле са  $p < 0,2$ : ТСФ десно, ТСФ лево, НРС2002, албумин, укупни број лимфоцита и мСГА скор. Модел логистичке регресије је био статистички значајан ( $\chi^2=15,266$ ;  $p=0,018$ ) са варијансом од 20,6%, што значи да се приближно 21% постоперативних компликација може објаснити овим креираним моделом. Резултати логистичке регресионе анализе показали су да је преоперативни ниво албумина једини независни предиктор постоперативних компликација.

За утврђивање квалитета живота након операције колоректалног карцинома коришћен је стандардни упитник SF QoL 36. Статистичка анализа одговора испитаника показала је да нема значајне разлике у квалитету живота постоперативно у односу на преоперативни нутритивни статус.

#### **Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Резултати дескриптивне статистике овог истраживања слажу се са званичним резултатима статистике колоректалног карцинома у Сједињеним Америчким Државама, посебно резултати везани за пол и узраст оболелих, локализацију тумора и стадијум у којем је дијагностикован (Сиегел и сар., 2023).

До данас, у нашој земљи није извршена предиктивна валидација ГЛИМ критеријума на популацији пацијената са колоректалним карциномом, нити су одређиване сензитивност и специфичност појединачних комбинација ГЛИМ критеријума.

У свету је извршено више студија које су испитивале предиктивну и конкурентску валидност ГЛИМ критеријума код болесника са колоректалним карциномом, а по дизајну најсличнија овој студији била је велика проспективна студија Тана и сарадника из 2022. године која је обухватила 1115 болесника и показала умерену сагласност између СГА и ГЛИМ критеријума. Такође, ГЛИМ критеријуми су показали високу тачност када су коришћени и без икаквог скрининг теста (АУЦ:0,77). У тој студији показано је да ГЛИМ критеријуми генерално могу проценити преоперативни статус, функционални статус, оптерећеност симптомима, квалитет живота пацијената са карциномом, и да такође могу предвидети компликације (ОР= 2,31 95% ЦИ 1,67-3,21). Разлика између ове две студије је у већем броју испитаника, али и у томе што је студија која је предмет извештаја испитала сваку од 21 комбинације ГЛИМ критеријума посебно. Ове комбинације су поређене са резултатом мСГА процене, а међу њима се издвојило 9 комбинација које нису показале статистички значајну разлику у односу на мСГА процену. Затим је извршена додатна процена према Капа статистици, која је издвојила три комбинације које су показале значајну сагласност са мСГА проценом: Ф1ЕА (невољни губитак телесне масе и смањен унос хране или асимилација), Ф12ЕА (невољни губитак телесне масе, низак индекс телесне масе и смањен унос хране или асимилација) и Ф13ЕА (невољни губитак телесне масе, смањена мишићна маса и смањен унос хране или асимилација).

Значајна је и студија Да Силве и сарадника из 2023. године, која је укључила 191 пацијента и у којој је, поред ГЛИМ критеријума, коришћена ПГ-СГА процена. Закључак ове студије био је тај да се краткорочно преживљавање након колоректалне хирургије због постојања карцинома могло предвидети и помоћу ПГ-СГА и помоћу ГЛИМ критеријума, док се дугорочно преживљавање могло предвидети само помоћу ПГ-СГА. Студија кандидаткиње др Бобош је показала већу дужину хоспитализације код потхрањених, без обзира на то да ли је за дијагнозу малнутриције коришћен мСГА или су коришћени ГЛИМ критеријуми. Такође, предност њене студије огледа се у томе што је показала код којих конкретно комбинација ГЛИМ критеријума постоји статистички значајна разлика у просечној дужини хоспитализације у односу на присуство малнутриције, међу којима се налазе и поменуте три комбинације које нису показале статистички значајну разлику у процени нутритивног статуса у односу на мСГА, а јесу показале значајну сагласност са мСГА проценом према Капа статистици (то су поменуте комбинације Ф1ЕА, Ф12ЕА и Ф13ЕА).

Студија Брита и сарадника из 2021. године на узорку од 601 хоспитализованог пацијента показала је задовољавајућу тачност у постављању дијагнозе малнутриције помоћу ГЛИМ критеријума (АУЦ = 0,842 ЦИ 95% 0,807-0,877) са сензитивношћу од 86,6% и специфичношћу од 81,6%, када је као стандард коришћен СГА. Такође, присуство малнутриције према ГЛИМ критеријумима је било повезано са 1,76 пута дужом хоспитализацијом (ЦИ 95% 1,23-2,52) Студија је вршена на свим хоспитализованим пацијентима (без хитних случајева и болесника у јединицама интензивног лечења), што је главна разлика у односу на дизајн студије која је тема извештаја.

Конкурентска валидност различитих комбинација ГЛИМ критеријума испитивана је и у ретроспективној студији Озориа и сарадника из 2023. године на групи од 885 онколошких пацијената са тумором главе и ни једна од 14 испитиваних комбинација није показала специфичност и сензитивност већу од 80%. Ово је значајна разлика од кандидаткињине проспективне студије која је, мада на мањем узорку, показала сензитивност и специфичност већу од 80% код 4 комбинације ГЛИМ критеријума, и то код поменутих Ф1ЕА, Ф12ЕА, Ф13ЕА, као и код Ф123ЕА (невољни губитак телесне масе, низак индекс телесне масе, смањена мишићна маса и смањен унос хране или асимилација). Најбољи однос сензитивности и специфичности је показала комбинација Ф12ЕА (сензитивност 84,85%, специфичност 83,33%).

Када је у питању испитивање независних нутритивних фактора ризика, студија До Сантоса Јункуеира и сарадника из 2003. године на 70 пацијената је показала да су ниски нивои преалбумина, ретинол-везујућег протеина и трансферина у корелацији са настанком постоперативних инфекција, као и да ниски нивои укупних лимфоцита и преалбумина указују на већу постоперативну смртност услед инфекције. У овој студији, за разлику од резултата кандидаткиње, резултати антропометријских мерења нису показали повезаност са неповољним исходом лечења. Њени резултати издвојили су четири статистички значајна независна фактора ризика за настанак постоперативних компликација, и то: ТСФД, ТСФЛ, резултат НРС2002 и преоперативни низак ниво албумина (нижи од референтне вредности).

Студија Кима и сарадника из 2019. година узела је у обзир 6 нутритивних фактора ризика (албумин, укупан број лимфоцита, ИТМ, губитак тежине, смањени унос хране и присуство нутритивних симптома) и испитивала њихову повезаност са настанком постоперативних компликација. Резултати ове студије на групи од 128 болесника

показали су да је чак 59,5% болесника са нутритивним факторима ризика имало било какву постоперативну компликацију, док је чак 41,3% имало тешку постоперативну компликацију ( $p=0,001$ ). За разлику од поменутих истраживања, у студији др Марине Бобош је, за идентификацију потенцијалних нутритивних фактора ризика за настанак постоперативних компликација, креиран модел логистичке регресионе анализе са 6 параметара који су показали статистичку значајност  $p<0,2$  (ТСФД, ТСФЛ, НРС2002, укупни преоперативни лимфоцити, мСГА и преоперативни ниво албумина). Овим моделом показано је да се 21% компликација насталих током операције може објаснити поменутих нутритивним факторима ризика. Преоперативно вредност албумина остала је статистички најзначајнији лабораторијски параметар као показатељ могућности настанка постоперативних компликација код болесника са колоректалним карциномом.

Квалитет живота након колоректалне хирургије није исти код оних код којих је изведена стома и код оних без стоме, што је показано у раду Спрангера и сарадника из 1995. године. У студији Тсуноде и сарадника из 2007. године квалитет живота након операције колоректалног карцинома испитиван је у току годину дана и показано да се резултати општег квалитета живота, емоционалног функционисања, социјалног функционисања, инсомније, апетита и пробаве побољшавају након 3 месеца од операције, док остали аспекти квалитета живота (когнитивна функција, мучнина и повраћање) остају непромењени. У кандидаткињиној студији је упитник о квалитету живота попуњен једном и то 3 месеца након операције, без преоперативних резултата за поређење, међутим, као један од циљева рада наведена је процена разлике у квалитету живота пацијената након колоректалне хирургије у односу на нутритивни статус, а резултати нису показали статистички значајну разлику у квалитету живота између потхрањених и нормално ухрањених пацијената, како у појединачним здравственим доменима (физичка функционалност, ограничење услед физичког стања, ограничење услед емоционалног стања, ниво енергије, емоционално добробање, социјално функционисање, степен одсуства бола и опште здравље), тако ни у промени здравља испитаника.

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

1. Bobos M, Mutavdzin Krneta S, Stevanovic P. Malnutrition In Surgical Oncologic Patients: An Overview Of Diagnostic Tools, Their Advantages And Limitations. Medicinski podmladak. 2027; 78(4). DOI 10.5937/mp78-53775
2. Bobos M, Stevanovic P, Zivic R, Dimic N, Djuric M, Nenadic I, Mijovic M, Vasic A, Lalosevic M, Borocki K, Stevanovic V, Mutavdzin Krneta S. Concurrent validity of

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију др Марине Бобош је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 20.03.2024. године под бројем: 25/III-9 и Етичким одбором здравствене установе дана 15.05.2023. године, под бројем: /2-2023.

#### **Г) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација „Значај малнутриције за предикцију неповољних клиничких исхода током хируршког лечења болесника са колоректалним карциномом“ др Марине Бобош представља оригинални научни допринос у разумевању значаја преоперативног постављања дијагнозе малнутриције код болесника са колоректалним карциномом, али и код других хируршких болесника код којих се могу спречити настанак постоперативних компликација и повећање дужине хоспитализације адекватном нутритивном интервенцијом.

Дијагноза малнутриције се традиционално поставља тумачењем резултата епидемиолошких упитника, антропометријских мерења и лабораторијских анализа, а ова дисертација нуди њену симплификацију коришћењем конкретних комбинација ГЛИМ критеријума.

Комбинације ГЛИМ критеријума које су показале високу сензитивност и специфичност, као и слагање са мСГА (посебно комбинација Ф12ЕА - невољни губитак телесне масе, низак индекс телесне масе и смањен унос хране или асимилација), могу се свакодневно користити у хируршкој амбуланти за идентификацију пацијената који потенцијално могу имати бенефита од преоперативне циљане нутритивне терапије и суплементације.

Такође, као независни нутритивни фактори ризика за настанак постоперативних компликација издвајају се дебљина кожног набора десне и леве надлактице, резултат скора нутритивног ризика НРС2002 и преоперативни ниво албумина. Ниво албумина је једини доказани лабораторијски параметар који указује на потенцијални ризик од настанка компликација и продуженог лечења, а део је стандардног панела преоперативних лабораторијских анализа, те се препоручује као обавезан део преоперативне евалуације пацијента.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада је била савремена. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Марине Бобош и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 24.07.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Иван Палибрк

---

Проф. др Драган Радовановић

---

Проф. др Радмила Поповић

---

Ментор 1:

Доц. др Растко Живић

---

Ментор 2:

Доц. др Славица Мутавџин Крнета

---