

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 15.03.2018. godine, broj 5940/15-TI, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Faktori rizika za pojavu poremećaja srčanog ritma i variranja krvnog pritiska u toku maksilofacijalnih i operacija uva, grla i nosa“**

kandidata dr Tjaše Ivošević, zaposlenog u Centru za anesteziju i reanimaciju, Kliničkog centra Srbije, u Beogradu. Mentor je prof. dr Nevena Kalezić; komentor prof. dr Branislava Ivanović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nenad Arsović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Doc. dr Ivan Palibrk, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Pavlović, MF Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

## IZVEŠTAJ

### **A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Tjaše Ivošević napisana je na ukupno 238 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 139 tabela, 17 grafikona i tri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i Izjave o autorstvu, istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada i Izjavu o korišćenju.

U **uvodu** je istaknut značaj perioperativnih srčanih komplikacija. Pored major srčanih komplikacija (infarkt miokarda, edem pluća, ventrikularna fibrilacija ili primarni cardiac arrest, kompletan srčani blok), koje su najčešće predmet kliničkog istraživanja u perioperativnom periodu, u ovoj studiji apostrofirana je značaj perioperativnih minor srčanih

komplikacija, kao što su variranje krvnog pritiska (hipertenzija, hipertenzivna kriza) i poremećaji srčanog ritma (tahikardija, bradikardija, srčane aritmije). Detaljno su opisani, svaki ponaosob, poremećaji srčanog ritma, kao i hipertenzija, hipertenzivna kriza i hipotenzija. Svaka od ovih minor srčanih komplikacija je sagledana i sa aspekta perioperativnih dešavanja. U potpunosti su analizirani svi faktori rizika i razmotren je i njihov uticaj na nastanak intraoperativnih poremećaja srčanog ritma i variranja krvnog pritiska.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od: određivanja učestalosti i vrste intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa; utvrđivanja postojanja značajnosti razlike u učestalosti pojedinih intraoperativnih minor srčanih komplikacija između ispitivanih vrsta hirurgije; ispitivanja postojanja povezanosti između vrste hirurgije i nastanka pojedinih intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa. Za cilj je postavljeno i da se otkriju najznačajniji prediktori pojave intraoperativnih minor srčanih komplikacija, kao i da se odredi njihova senzitivnost i specifičnost i da se na osnovu najjačih prediktora kreira model za predikciju pojave intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnoj opservacionoj studiji, koja je obuhvatila 2304 pacijenta, koja su u opštoj anesteziji bila podvrgnuta maksilofacijalnoj ili hirurgiji uva, grla i nosa. Istraživanje je obuhvatilo punoletne pacijente ASA statusa 1-4. Tokom intraoperativnog perioda registrovane su sledeće minor srčane komplikacije: hipertenzija, hipertenzivna kriza, tahikardija, bradikardija, novonastala atrijska fibrilacija/flater, supraventrikularne i ventrikularne ekstrasistole. Ispitivan je uticaj sledećih varijabli na pojavu intraoperativnih minor srčanih komplikacija: životno doba, pol, komorbiditet, prisustvo otežane intubacije, vrsta hirurgije, indukovana hipotenzija, intraoperativna transfuzija i trajanje anestezije. Kao izvor podataka korišćene su karte anestezije.

Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 177 referenci.

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

Ova retrospektivna opservaciona studija je pokazala da su se intraoperativni poremećaji srčanog ritma i/ili variranje krvnog pritiska, javili kod skoro trećine pacijenata podvrgnutih maksilofacijalnoj ili hirurgiji uva, grla, odnosno nosa. Najveća učestalost intraoperativnih minor srčanih komplikacija bila je u maksilofacijalnoj hirurgiji (35.4%), odmah zatim u hirurgiji uva (35.1%), potom u hirurgiji grla (28.4%), a najređe su minor srčane komplikacije bile u hirurgiji nosa (21.3%).

Većina pacijenata, obuhvaćena istraživanjem, je bila muškog pola (63.2%), starija od 50 godina i ASA1 klase (48%). Najviše bolesnika bilo je podvrgnuto hirurgiji grla (38.2%), zatim hirurgiji uva (23.4%) i hirurgiji nosa (22.8%), dok je 15.6% bolesnika bilo podvrgnuto maksilofacijalnoj hirurgiji. Prosečno trajanje opšte endotrahealne anestezije iznosilo je  $93.97 \pm 59.27$  minuta.

Otežanu intubaciju imalo je 2.9% pacijenata. Najčešće se otežana intubacija javljala u hirurgiji grla (4.32%), zatim u maksilofacijalnoj hirurgiji (3.06%), dok je najređa bila u hirurgiji nosa, odnosno uva (1.71% vs. 1.29%).

Indukovana hipotenzija je realizovana kod 666 odnosno 28.9%. Najčešća je bila u hirurgiji uva (40.8%), potom u maksilofacijalnoj hirurgiji (28.1%). Približno jednake učestalosti zabeležene su u hirurgiji grla (24.8%) i hirurgiji nosa (24.1%). Pacijenti kod kojih je najčešće bila postignuta indukovana hipotenzija bili su: stariji od 50 godina, ASA III klase, sa udruženim kardiovaskularnim i nekardiovaskularnim komorbiditetom. Kod pacijenata kod kojih je bila indukovana hipotenzija, anestezija je u proseku značajno duže trajala nego kod pacijenata bez indukovane hipotenzije.

Ovo istraživanje je pokazalo da su se intraoperativne minor srčane komplikacije značajno češće javljale kod muškaraca nego kod žena (31.0% vs. 26.7%). Prosečna starost pacijenata sa minor srčanim komplikacijama je bila značajno veća nego kod pacijenata bez ovih komplikacija. Kod starijih od 50 godina, pomenute komplikacije su se javljale kod preko 30% pacijenata. U uzrastu od 61-70 godina, intraoperativne minor srčane komplikacije su bile najčešće (37%). U odnosu na otežanu intubaciju, incidenca intraoperativnih minor srčanih

komplikacija se nije razlikovala statistički značajno, ali je najčešća bila kod pacijenata sa Kormak-Lihen gradusom 3 (43.5%).

Analiza učestalosti komorbiditeta pokazala je da su pacijenti sa prethodnom hipertenzijom, ishemijskom bolešću srca, kardiomiopatijom i dijabetes melitusom značajno češće imali intraoperativne minor srčane komplikacije nego pacijenti bez pomenutog komorbiditeta. U odnosu na postojanje prethodnih poremećaja srčanog ritma, registrovano je da je učestalost intraoperativnih minor srčanih komplikacija bila najveća kod pacijenata sa prethodnim ventrikularnim ekstrasistolama (66.7%), potom kod pacijenata sa tahikardijom (57.1%). Kod pacijenata, koji nisu imali ranije srčane aritmije, najređe su se javljale minor srčane komplikacije.

Ova studija je pokazala da je 39.2% pacijenata u hipotenzivnoj anesteziji razvilo intraoperativne minor srčane komplikacije, što je značajno više u poređenju sa pacijentima koji nisu imali indukovanu hipotenziju. U grupi pacijenata sa minor srčanim komplikacijama, anestezija je u proseku značajno duže trajala nego kod pacijenata bez ovih komplikacija.

Multivarijantnom logističkom regresionom analizom nađeno je da su prediktori intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa: prethodna srčana aritmija, duže trajanje anestezije, indukovana hipotenzija i hirurgija uva.

Analiza validnosti izdvojenih prediktora pojave intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa pokazala je da je parametar sa najboljom validnošću za procenu rizika od pojave intraoperativnih poremećaja minor srčanih komplikacija bilo trajanje anestezije.

Intraoperativna hipertenzija (IOHTA) je registrovana kod 5.3% bolesnika. Većinom su to bili stariji bolesnici; sa prethodnom hipertenzijom, srčanim aritmijama, otežanom intubacijom, a pokazano je da su: duže trajanje anestezije, starija životna dob, prisustvo komorbiditeta i otežana intubacija prediktori IOHTA u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa. Pacijenti koji su bili izloženi intraoperativno indukovanoj hipotenziji imali su značajno ređe intraoperativnu hipertenziju, te je ovo istraživanje pokazalo da indukovana hipotenzija može da bude način prevencije intraoperativne hipertenzije.

Nađeno je da se intraoperativna hipertenzivna kriza javila kod malog broja pacijenata, svega četiri i to su bili stariji pacijenti, sa otežanom intubacijom i ozbiljnim komorbiditetom.

Tahikardija se tokom maksilofacijalne, odnosno hirurgije uva, grla i nosa javila kod 4.7% pacijenata i to podjednako u svim vrstama hirurgije, a najčešće kod pacijenata ASA 4 statusa, zatim pacijenata sa tahikardijom i ventrikularnim ekstrasistolama u anamnezi. Najveći rizik za tahikardiju imali su mlađi pacijenti i oni sa prethodnim aritmijama.

Ovo istraživanje je ukazalo na postojanje visoke učestalosti intraoperativne bradikardije (20.6%) i to naročito kod muškaraca; starijih pacijenata, pacijenata sa ozbiljnim komorbiditetima. Visoka incidenca intraoperativne bradikardije (47.8%) zabeležena je kod pacijenata koji su bili izloženi indukovanoj hipotenziji. Logističkom regresionom analizom je utvrđeno da su duže trajanje anestezije, indukovana hipotenzija, hirurgija uva i ishemijska bolest srca značajni prediktori pojave bradikardije tokom maksilofacijalne, odnosno hirurgije uva, grla i nosa.

Supraventrikularne ekstrasistole su se retko pojavljivale i to uglavnom kod starijih pacijenata i pacijenata sa aritmijama u anamnezi, te su ti pacijenti i bili pod najvećim rizikom za intraoperativni nastanak ovih ekstrasistola. Ventrikularne ekstrasistole su zabeležene kod malog broja pacijenata i to uglavnom onih sa kardiovaskularnim i nekardiovaskularnim komorbiditetom. Logističkom regresionom analizom je nađeno da su ishemijska bolest srca, prethodna srčana aritmija, ali i intraoperativna transfuzija faktori rizika za nastanak ventrikularnih ekstrasistola u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa.

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

Do danas u literaturi nije nađena nijedna studija koja ispituje faktore rizika za nastanak intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa, te su rezultati ove studije poređeni sa rezultatima studija, koje su obrađivale major ili minor srčane komplikacije u nesrčanoj hirurgiji uopšte ili hirurgiji glave i vrata.

Učestalost intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa od 29.4% je u skladu sa podacima iz literature. Naime, Dimitrijević i saradnici su našli učestalost kardiovaskularnih komplikacija u tiroidnoj hirurgiji od 38% (Dimitrijević i sar. 2000); u Roringovoj studiji srčane komplikacije u nesrčanoj hirurgiji su se javile kod 17.5% pacijenata (Rohring i sar. 2004.). Da su intraoperativne minor srčane komplikacije češće kod starijih osoba i osoba sa komorbiditetom pokazuje i studija Sanborna i saradnika (Sanborn i sar. 1996).

Istraživanje je pokazalo da su nezavisni prediktori za pojavu intraoperativnog variranja krvnog pritiska i poremećaja srčanog ritma u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa bili: duže trajanje anestezije, indukovana hipotenzija, hirurgija uva i prethodna srčana aritmija. Boruk i saradnici (Boruk i sar. 2005.) su u svojoj retrospektivnoj studiji, koja se odnosila na major hirurgiju glave i vrata, zabeležili da je vreme provedeno u opštoj anesteziji statistički značajno povezano sa stopom komplikacija. Keterpal (Kheterpal i sar. 2009.) je u svom istraživanju našao da je trajanje operacije prediktor perioperativnih kardiovaskularnih komplikacija. <sup>79</sup>Duže trajanje anestezije pokazalo se kao prediktor jedne od intraoperativnih minor srčanih komplikacija (hipertenzije) u studiji Sabljak i saradnika (Sabljak i sar. 2017.). Brojne studije su pokazale da je intraoperativna hipotenzija u vezi sa nastankom intraoperativnih, ali i postoperativnih srčanih ali i drugih komplikacija. Karlson (Charlson) i saradnici su 1990. godine pokazali da je smanjenje SAP-a za  $\geq 20$  mmHg u trajanju sat i više, značajan prediktor nastanka srčanih ishemijskih i renalnih komplikacija. Valš (Walsh) i saradnici su 2013. došli do saznanja da čak i kratke epizode SAP-a manjeg od 55 mmHg mogu biti uzrok akutnog oštećenja bubrega i akutnog oštećenja miokarda. Prospektivna studija Li Ksua (Xu Li 2015.) i saradnika, koja je obuhvatila 1422 pacijenta starosti 60 i više godina, koji su se podvrgli nesrčanoj hirurgiji, utvrdila je da je između ostalih, nezavistan prediktor nastanka postoperativnih major srčanih komplikacija, bila i intraoperativna hipotenzija. Da prethodno postojanje srčanih aritmija utiče na nastanak intraoperativnih srčanih komplikacija svedoče i podaci iz literature. Naime, pokazano je da su srčane aritmije značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u perioperativnom periodu. U istraživanju O Kelija i saradnika, (O Kelly i sar. 1992.) preoperativne VES i kratkotrajna VT bile su povezane sa pojavom intraoperativnih i postoperativnih aritmija. Kam i saradnici (Camm i sar. 2012.) u Vodiču za tretman atrijalne fibrilacije, Evropskog udruženja kardiologa, navode da su supraventrikularne aritmije, uključujući i atrijalnu fibrilaciju, mnogo češće od ventrikularnih poremećaja ritma, a naročito u perioperativnom periodu. Forest (Forrest i sar. 1992.) i saradnici su našli da je između ostalih i istorija ventrikularnih aritmija bila faktor rizika za nastanak perioperativnih srčanih komplikacija. U dostupnoj literaturi ne nalaze se podaci o hirurgiji uva kao prediktoru intraoperativnih minor srčanih komplikacija, ali ovaj rezultat prosto proizilazi iz prethodnih rezultata, a to su da je u hirurgiji uva bila najveća incidenca indukovane hipotenzije, a pokazano je da je indukovana hipotenzija bila značajan prediktor intraoperativnih minor srčanih komplikacija u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa.

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

Ivošević T, Miličić B, Dimitrijević M, Ivanović B, Pavlović A, Stojanović M, Lakićević M, Stevanović K, Kalezić N. **Risk factors for intraoperative bradycardia during ear, nose, throat and maxillofacial surgery.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(2):579-586.

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

Doktorska disertacija „**Faktori rizika za pojavu poremećaja srčanog ritma i variranja krvnog pritiska u toku maksilofacijalnih i operacija uva, grla i nosa**“, dr Tjaše Ivošević, kao prvi ovakav rad, koji objedinjuje perioperativnu kardiologiju i anesteziju u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa, predstavlja originalan naučni doprinos u razumevanju uticaja pre svega dužeg trajanja anestezije, indukovane hipotenzije, hirurgije uva i prethodne srčane aritmije na pojavu intraoperativnih poremećaja srčanog ritma i variranja krvnog pritiska u maksilofacijalnoj i hirurgiji uva, grla i nosa. Potreba za prepoznavanjem pacijenata pod povećanim rizikom za nastanak neželjenih intraoperativnih srčanih događaja postoji u svakodnevnom radu i anesteziologa i hirurga, kako bi se mogle preduzeti odgovarajuće radnje u domenu anesteziologa i hirurga, da bi se ti rizici sveli na najmanju moguću meru. Rezultati ove doktorske disertacije su upravo omogućili da se indentifikuju najснаžniji prediktori nastanka minor srčanih komplikacija tokom maksilofacijalne i hirurgije uva, grla i nosa, a samim tim i da se sprovedu odgovarajuće mere prevencije pomenutih komplikacija. Mnoge dosadašnje studije su u fokusu svog istraživanja imale major srčane komplikacije i to uglavnom u postoperativnom periodu, a retke su one koje su za predmet istraživanja imale minor srčane komplikacije, te je naročit značaj ove doktorske disertacije i u tome što su predmet istraživanja bile minor srčane komplikacije i to u vrstama hirurgije u kojima do sada minor srčane komplikacije nisu bile proučavane.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati

doktorsku disertaciju dr Tjaše Ivošević i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 09.04.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Nenad Arsović

---

Doc. dr Ivan Palibrk

---

Prof. dr Aleksandar Pavlović

---

Mentor:

Prof. Dr Nevena Kalezić

---

Komentor:

Prof. dr Branislava Ivanović