

Оцену готове докторске тезе,
доставља.-

**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ
МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА ВМА
УНИВЕРЗИТЕТА ОДБРАНЕ**

На 30. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду одржаној 28.05.2015. године одлуком бр. 18/30 одређени смо у комисију за оцену готове докторске тезе ВС асист. мр сц. мед. др Сњежане Зебе, специјалисте анестезиологије са реаниматологијом из Клинике за анестезију и интензивну терапију ВМА, под насловом „УТИЦАЈ ЕНДОГЕНЕ И/ИЛИ ЕГЗОГЕНЕ СТИМУЛАЦИЈЕ ТЕРМОГЕНЕЗЕ НА ПЕРИОПЕРАТИВНУ ХИПОТЕРМИЈУ И ЊЕНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ У ХИРУРШКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ“.

Након темељног проучавања готове докторске тезе и увидом у научни и стручни рад докторанда, комисија у саставу: пк доц. др Милић Вељовић (Медицински факултет ВМА УО) – председник комисије, пк проф. др Зоран Шегрт (Медицински факултет ВМА УО), ВС проф. др Соња Радаковић (Медицински факултет ВМА УО), пк. проф. др Зоран Хајдуковић (Медицински факултет ВМА УО) и проф. др Јасна Јевђић (Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу), подноси Наставно-научном већу МФ ВМА УО следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСКЕ ТЕЗЕ

Докторски рад ВС асист. мр сц. мед. др Сњежане Зебе написан је на 146 страна текста и подељен је на следећа поглавља: УВОД (43 стране), ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ (6 страна), РЕЗУЛТАТИ (62 стране), ДИСКУСИЈА (21 страна), ЗАКЉУЧЦИ (1 страна) и ЛИТЕРАТУРА (12 страна). Резултати су илустровани са укупно 65 табела и 25 дијаграма, а увод са још 5 слика. У раду је цитирано 145 литературних података. Рад по својој структури има све елементе докторског рада.

Истраживање у докторском раду припада области анестезиологије и интензивне терапије и термофизиологије и односи се на испитивање утицаја загревања пацијената – како спољашњег, применом мадраца са топлим ваздухом, тако и унутрашњег, интравенском применом аминокиселина са термогенетским дејством, као и њихове комбинације – на ублажавање хипотермије и њених последица у болесника подвргнутих дуготрајним хируршким процедурама.

2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У поглављу УВОД докторанд даје опширан преглед досадашњих сазнања о хируршкој хипотермији. Комбинација поремећаја терморегулације изазваних анестетицима, дуготрајне вишечасовне процедуре, широко отворена грудна или трбушна дупља, као и релативно ниска температура у операционој сали код највећег броја пацијената доводи до хипотермије. Такође је од клиничког значаја да волатилни анестетици инхибишу термогенезу без дрхтавице.

Хипотермија започиње одмах након увода у анестезију и појачава са дужином трајања оперативног захвата. Болесници описују постоперативну дрхтавицу као један од најнепријатнијих доживљаја, теже га подносе и од постоперативног бола.

Постоперативна хипотермија доприноси настанку бројних постоперативних компликација као што су: поремећаји срчаног ритма и исхемија миокарда, хипертензија, крварење на месту оперативног реза, дехисценција и/или инфекција ране, коагулопатија, продужено дејство анестетика и релаксаната. Још увек није разјашњен механизам којим интраоперативна хипотермија доводи до хемодинамских промена. Једна од претпоставки је да је у питању неуроедокрини стресни одговор.

Загревање болесника са намером да се ублажи хипотермија може се извести на различите начине. Инфузија у периоперативном периоду аминокиселина које показују термогенетски ефекат, односно специфично динамско дејство, може довести до стварања топлоте метаболичким путем, првенствено преко екстраспланхничких ткива (скелетних мишића), без додатне активације симпатикуса. Овако произведена топлота ублажава оперативну хипотермију, што је кандидаткиња почела да проучава и у својој магистарској тези.

Са друге стране, стимулација термогенезе може се вршити егзогеним путем, односно применом специјалних загревајућих прекривача или различитих мадраца, од којих су најчешћи они где се тело пацијента загрева циркулацијом топлог ваздуха под притиском. Примена прекривача је ограничена потребом да се ослободи оперативно поље, тако да се они углавном користе у преоперативном периоду, или након завршетка хируршке интервенције.

Иако је у САД започета примена загревања пацијената, у Европи ове методе још нису у рутинској употреби. Стога недостају методолошки добро изведена истраживања овог проблема. Климатски услови у хируршкој сали (релативно ниска температура) диктирани су потребом да се избегне топлотни стрес хирурга и осталог особља проузрокован физичким и менталним напором и ношењем заштитне опреме. Са друге стране, приметна је хипотермија у болесника, са великом могућношћу настанка описаних постоперативних компликација.

Вођена уоченим проблемом, а на основу расположивих литературних података и свог претходног искуства у овој области, кандидаткиња формулише следећу радну хипотезу:

Код болесника подвргнутих вишечасовној екстензивној лапаротомији, хладноћи у операционој сали и поремећају терморегулације изазваном анестетицима и мишићним релаксантима, ендогена и/или егзогена стимулација термогенезе знатно смањује појаву постоперативне хипертермије и ублажава хормонски и катехоламински одговор организма на стрес у односу на болеснике код којих ове методе нису примењене.

У циљу провере ове радне хипотезе, одређени су следећи циљеви истраживања:

1. У свим групама пацијената утврдити постојање интраоперативне и постоперативне хипотермије мерењем унутрашње температуре и температуре коже.
2. Одредити серумске концентрације катехоламина (адреналин, норадреналин); хормона (кортизола, тиреоидних хормона, пролактина, тестостерона, естрадиола, прогестерона, инсулина, С-пептида), гликемије, С-реактивног протеина из узорка венске крви узетог 90 минута пре почетка операције, након увода у анестезију, 120 минута по завршетку хируршке интервенције, 24 часа након хируршке интервенције.
3. Утврдити срчану фреквенцу и висину крвног притиска и то у интраоперативном и постоперативном периоду на 10 минута код болесника са претходно нормалним срчаним ритмом и притиском.

У поглављу ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ кандидаткиња је јасно и детаљно представила дизајн и методологију истраживања. Студија је дизајнирана и спроведена као проспективни клинички оглед, а одобрена је од стране Етичког одбора ВМА. Уз информисани пристанак пацијента за учешће, у истраживање је укључено 60 пацијената оба пола, старијих од 18 година, који су планирани за екстензивне лапаротомијске хируршке процедуре које трају дуже од три сата, уз јасне критеријуме за искључивање из студије (поремећај срчаног ритма, хипертензија, шећерна болест).

Истраживање је спроведено у Клиници за анестезиологију и интензивну терапију ВМА у Београду.

Пацијенти су методом случајног избора подељени у четири једнаке групе по 15 испитаника:

- Прва група (контролна) подвргнута је хируршкој процедури у стандардним условима без додатних интервенција у погледу терморегулације;
- У другој групи испитаника примењена је интравенска ендогена стимулација термогенезе раствором аминокиселина;
- Трећа група испитаника подвргнута је егзогеној термогенези применом мадраца са топлим ваздухом;

- Код четврте групе испитаника примењене су обе методе стимулације термогенезе.

Код сваког пацијента континуирано је праћена телесна температура, с тим да је унутрашња температура мерена езофагеалном сондом пласираном након увода у анестезију, током читаве хируршке интервенције и 90 минута по завршетку операције (400 Series Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp. Finland), а температура коже је мерена аутоматским системом за мониторинг MP150 (Biorac Systems, Inc. САД) на четири репрезентативне тачке из којих је рачуната средња вредност и то од момента увода у анестезију па све до завршетка интервенције.

Срчани рад, систолни и дијастолни притисак у свих пацијената праћен је континуираним ЕКГ мониторингом (Datex-Ohmeda General Electric Anaesthesia Monitor S/5 – Beaverton, USA).

Серумске концентрације катехоламина (адреналин, норадреналин), хормона (кортизол, TSH, T4, T3, FT4, FT3, TG; пролактин, тестостерон, естрадиол, прогестерон), затим вредности гликемије, инсулина, С-пептида и CRP-а одређиване су стандардним методама из узорка венске крви узетог у три наврата: 90 минута пре почетка операције, након увода у анестезију, 120 минута по завршетку хируршке интервенције, 24 часа након хируршке интервенције.

Ендогена стимулација термогенезе изведена је тако што су пацијенти интраоперативно добијали инфузиони раствор аминокиселина (Aminosol®, Хемофарм) 15%, у дози од 125 ml/h. Раствор садржи 18 аминокиселина, и то есенцијалних, семиесенцијалних и неесенцијалних.

Егзогена стимулација термогенезе вршена је применом специјалног душека KANMED WarmCloud OT-600-001 (Kanmed AB, Bromma, Sweden). Комбиновану термогенезу спроведена је симултаном применом раствора аминокиселина и егзогеним загревањем мадрацем.

Климатски услови у операционој сали (температура ваздуха, релативна влажност ваздуха, брзина струјања ваздуха) мерени су континуирано аутоматским системом за мониторинг AMI300 (Kimo Instruments, France) и читавани на сваких 10 минута.

Поред уобичајених параметара дескриптивне статистике (средња вредност, стандардна девијација, распон и фреквенције појаве неких обележја), у обради података коришћени су и други тестови из домена аналитичке статистике. Нормалност расподеле података праћених параметара проверавана је применом Колмогоров-Смирнов теста. Дизајн студије (више група, већи број временских тачака у којима су регистровани појединичани параметри), условио је да су у тзв. аналитичкој статистици коришћени следећи тестови: ANOVA за понављана мерења и Kruskal-Wallis тест за поређења између независних група. Накнадна

post hoc анализа (између парова података), у зависности од конкретног претходног поређења, вршена је применом Bonferroni-јевог теста, Wilcoxon-овог теста и Tukey-евог теста.

Минимална статистичка значајност утврђена је на нивоу $p < 0,05$. За статистичку анализу коришћен је комерцијални статистички софтвер SPSS, верзија 18 (САД).

Добијени резултати показују:

- Термални комфор пацијената је бољи у групама где је примењено загревање у односу на групу где није примењено, како у интраоперативном, тако и у постоперативном периоду;
- Пацијенти који нису загревани, у постоперативном периоду имају више вредности систолног притиска;
- Код пацијената који нису загревани, у постоперативном периоду су забележене више вредности адреналина и норадреналина у односу на загреване пацијенте;
- Вредности кортизола и пролактина више су код загреваних пацијената, било да је примењено едногоно или егзогено загревање;
- Вредности T_3 хормона ниже су код загреваних пацијената у односу на контролну групу;
- Највише вредности гликемије забележене су код пацијената који нису загревани, што упућује на инсулинску резистенцију у хипотермији; није уочена значајна разлика у вредности инсулинемије између група, било да су загреване или не;
- У групи која није загревана у постоперативном периоду су забележене највише вредности С-реактивног протеина, који је предиктор учесталости постоперативних инфекција код пацијената подвргнутих колоректалним хируршким интервенцијама;
- Промене вредности свих осталих параметара који су мерени не разликују се у погледу примене загревања, што наводи на закључак да су везане за одговор на хируршки стрес, а не за хипотермију.

3. ОЦЕНА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу ДИСКУСИЈА докторанд коректно, садржајно и критички сагледава добијене резултате у светлу постојећих сазнања добијених прегледом литературе која се бави хипотермијом код хируршких пацијената. Начин на који је дискусија написана указује на то да докторанд у потпуности влада материјом

из области којој припада тема докторског рада. Већина студија цитираних у овом раду на сличан начин описује динамику развоја хипотермије у току операције и постоперативног периода. Тамо где има смисла, др Зеба аргументовано објашњава разлике између својих резултата и оних из сличних истраживања, а које су настале услед примене различите методологије, диктиране специфичностима хируршке интервенције, положајем тела пацијента, дизајном истраживања (да ли је загревање примењено у преоперативном периоду, интраоперативно, постоперативно или у комбинацији), и томе слично. Осим што је надоградила своје претходно истраживање везано за позитивне ефекте примене аминокиселина, кандидаткиња је у овом раду, кроз добијене резултате, доказала да примена једноставне, неинвазивне методе егзогеног загревања пацијента мадрацем са топлим ваздухом доводи до ублажавања хипотермије у хируршких пацијената, која се огледа не само у ублажавању неминовног пада унутрашње температуре, већ и у ублажавању стресног одговора праћеног кроз вредности метаболичких, инфламацијских, хормонских и хемодинамских параметара. Теза доприноси бољем разумевању патогенезе хипотермије током екстензивне лапаротомијске интервенције, али највећи допринос се састоји у томе што се отвара могућност рутинске примене метода ендогеног и/или егзогеног загревања код ових пацијената, чиме се несумњиво смањује број и интензитет постоперативних компликација насталих услед превеликог и дуготрајног снижења телесне температуре.

4. ОБЈАВЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Кандидаткиња је као аутор и коаутор објавила следеће радове из области анестезије и интензивне терапије и термофизиологије:

1. *Zeba S, Surbatovic M, Marjanovic M, Jevdjic J, Hajdukovic Z, Karkalic R, Jovanovic D, Radakovic S.* Efficacy of external warming in attenuation of hypothermia in surgical patients. *Vojnosanit Pregl* (in press) **M23**
2. *Zeba S, Surbatovic M, Jevdjic J, Filipovic N, Popovic N, Radakovic S, Slavkovic Z.* Influence of perioperative administration of amino acids on thermoregulation response in patients underwent colorectal surgical procedures. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(6):421-4 **M51**
3. *Surbatovic M, Vesic Z, Djordjevic D, Radakovic S, Zeba S, Jovanovic D, Novakovic M.* Hemodynamic stability in total intravenous propofol anaesthesia with midazolam coinduction versus general balanced anaesthesia in laparoscopic cholecystectomy. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(11): 967-72 **M23**
4. *Surbatovic M, Vesic Z, Djordjevic D, Radakovic S, Zeba S, Jovanovic D, Novakovic M.* Effect of mechanical pressure-controlled ventilation in patients with disturbed respiratory function during laparoscopic cholecystectomy. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(1): 9-15 **M23**
5. *Jovanovic D, Karkalic R, Zeba S, Pavlovic M, Radakovic S.* Physiological tolerance to uncompensated heat stress in soldiers: effects of various types of body cooling systems. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(3):259-64 **M23**

5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Кандидаткиња ВС асист. мр сц. мед. Сњежана Зеба испуњава све услове дефинисане одлуком Наставно-научног већа бр. 6/488 од 25.10.2007. године. Докторска теза под насловом „УТИЦАЈ ЕНДОГЕНЕ И/ИЛИ ЕГЗОГЕНЕ СТИМУЛАЦИЈЕ ТЕРМОГЕНЕЗЕ НА ПЕРИОПЕРАТИВНУ ХИПОТЕРМИЈУ И ЊЕНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ У ХИРУРШКИХ БОЛЕСНИКА ТОКОМ ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ“ представља оригинални научни рад из области анестезије и интензивне терапије и термофизиологије. Истраживање је спроведено по свим начелима научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично, студиозно и целовито. Добијени резултати доприносе фундаменталним сазнањима о повезаности хипотермије услед хируршке интервенције и стресног одговора, а такође доприносе и апликативним сазнањима о могућности ублажавања интроперативне и постоперативне хипотермије применом метода загревања. На основу изнетог, чланови Комисије једногласно закључују да докторска теза ВС асист. мр сц. мед. Сњежане Зебе испуњава све предвиђене критеријуме које академска пракса захтева, и као таква представља значајан допринос проучавању дате проблематике. С обзиром да кандидаткиња испуњава све законом предвиђене услове за одбрану тезе, Комисија са највећим задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску тезу и омогући њену јавну одбрану.

У Београду, 09.06.2015. године

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Пк доц. др Милић Вељовић
2. Пк проф. др Зоран Шегрт
3. ВС проф. др Соња Радаковић
4. Пк проф. др Зоран Хајдуковић
5. Проф. др Јасна Јевђић