

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 21.05.2018. godine, broj 5940/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Postizanje hemodinamske stabilnosti infuzionim rastvorima ciljanom nadoknadom tečnosti u kolorektalnoj hirurgiji”

kandidata dr Ane Cvetković, zaposlene na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu. Mentor je prof. dr Nevena Kalezić. Komentor je prof. dr Biljana Miličić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branislava Ivanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dušica Simić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Tatjana Vulović, docent Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

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 Ane Cvetković napisana je na ukupno 90 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 18 tabela, 11 grafikona i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisana hemodinamska stabilnost, objašnjena fiziologija hemodinamike kardiovaskularnog sistema sa posebnim osvrtom na hemodinamiku splahnlične cirkulacije. Navedeni su faktori koji mogu uticati na narušavanje hemodinamske stabilnosti kao i njihov način delovanja. Opisana je terapija tečnostima kao osnovna hemodinamska potpora tokom

kolorektalne hirurgije, sa istorijskim osvrtom na prve infuzione rastvore, njihov značaj u medicini i dalji farmakološki razvoj.

Prikazani su najnoviji stavovi i preporuke u pogledu značaja monitoringa hemodinamike, posebno vrednosti udarnog i minutnog volumena srca. Posebno je apostrofiran značaj neinvazivnog monitoringa.

U dosadašnjoj anesteziološkoj praksi korišćeni su različiti režimi nadoknade tečnosti, a optimizovana nadoknada tečnosti (“goal-directed fluid therapy”) uz pomoć ezofagealne Dopler sonde je dala dobre rezultate, pa je i u ovom radu posebno razmatrana. Objasnjene su primene protokola optimizacije udarnog volumena i primena protokola u skladu sa Frank-Starling-ovim zakonom.

Infuzionim rastvorima, kao terapiji prvog izbora za održavanje i popravljavanje hemodinamskih parametara dat je adekvatan prostor u uvodu: svaka vrsta infuzionih rastvora je posebno opisana i objasnjene su njene prednosti i mane u uspostavljanju i održavanju hemodinamske stabilnosti.

Opisane su specifičnosti hirurškog lečenja bolesnika sa kolorektalnim karcinomima, pre svega sa aspekta značaja održavanja adekvatne hemodinamike u perioperativnom periodu.

Ciljevi rada su precizno definisani. Primarni cilj je ispitivanje uticaja primene kristaloidnih rastvora ili kombinacije primene kristaloidnih i koloidnih rastvora i njihovih volumena na vrednosti udarnog i minutnog volumena srca tokom operacije. Sekundarni cilj je utvrđivanje razlika u: količini datih kristaloidnih rastvora, vremenu do uspostavljanja intraoperativne hemodinamske stabilnosti, hemodinamskim vrednostima u prva 24 postoperativna sata, bilansu tečnosti nakon 24 i 48 sati od operacije, učestalosti intraoperativne i postoperativne primene vazopresora i inotropa, potrebi za primenom krvi, pojavi komplikacija, dužini boravka bolesnika u jedinici intenzivnog lečenja i ukupnoj dužini hospitalizacije u ispitivanoj grupi.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kliničkoj randomizovanoj studiji koja je obuhvatila pacijente sa karcinomom debelog creva, planirane za elektivnu hirurgiju na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije. Opisana je randomizacija pacijenata, njihova preoperativna evaluacija, priprema i anestezija. Objasnjena je vrsta rastvora koja je primenjena u svakoj grupi i jasno objasnjene su hemodinamske algoritme. U kontrolnoj grupi nalazili su se pacijenti koji su primali samo kristaloidne rastvore, odnosno

Hartmanov rastvor. U ispitivanoj grupi nalazili su se pacijenti koji su dobijali kombinaciju koloidnih rastvora, odnosno 6% Hidroksietil skrob 130/0.4, u dozi od 10ml/kg telesne mase, prema hemodinamskom algoritmu, a pošto bi se potrošila zadata doza HES-a optimizovana nadoknada nastavljena je sa kristaloidnim rastvorom odnosno rastvorom Hartmana do kraja operacije. Obe grupe su u postoperativnom periodu nastavile da dobijaju rastvor Hartmana.

Opisana su merenja koja su se vršila tokom operacije i 24 sata nakon operacije. Merenja su se zapisivala na uvodu u anesteziju, nakon sat vremena od početka, pred reverziju neuromuskularnog bloka i 6 i 24 sata postoperativno. Merene su hemodinamske vrednosti, volumeni datih rastvora od uvoda u anesteziju do reverzije neuromuskularnog bloka, nakon 6 i 24 sata od operacije.

Komplikacije su praćene prema Clavian-Dindo klasifikaciji koja težinu komplikacije meri prema ozbiljnosti terapije i intervencije koja se sprovodi u cilju njenog rešavanja. U postoperativnom periodu praćene su pojave komplikacija i po svim organskim sistemima.

Praćena je brzina postoperativnog oporavka pacijenata preko kliničkih parametara i dužine zadržavanja u bolnici.

Statistička obrada podataka sastojala se u primeni metoda deskriptivne statistike. Hi kvadrat test je bio korišćen za ispitivanje razlike u učestalosti posmatranih kategorijalnih obeležja posmatranja između ispitanika u posmatranim grupama. Metode analize preživljavanja su se koristile za dužinu ostanka u JIL-u, na hirurškom odeljenju i za totalni ostanak u bolnici.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno tabelarno, grafički i tekstualno 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 109 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Od ukupno 80 pacijenata koji su ušli u studiju 53.8% činili su muškarci dok je žena bilo 46.3%, prosečne starosti 63.2 godine, Najzastupljeniji su bili pacijenti ASA II statusa (American Society of Anesthesiology) sa 50%. U celoj grupi komorbiditeta je bilo kod 68.8%

pacijenata, od toga najviše kardioloških sa 60%, od kojih je najzastupljenija bila hipertenzija sa 55%. Procenjeni rizik za operaciju je prema Lee Revised Risk Scoru bio niži (II) kod najvećeg broja pacijenata. Kontrolnu grupu činilo je 42 pacijenta a ispitivanu grupu 38 pacijenata. Grupe su bile homogene po svim osnovnim karakteristikama pacijenata i konkomitantnim oboljenjima.

Prosečne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska nisu se značajno razlikovale po grupama. Na uvodu u anesteziju nije bilo značajne razlike između grupa u prosečnim vrednostima udarnog volumena srca (UVS). Nakon prvog sata od uvoda u anesteziju pa do kraja anestezije vrednosti UVS u ispitivanoj grupi bile su statistički značajno veće nego u kontrolnoj grupi. Nakon 24 sata od operacije prosečne vrednosti UVS su i dalje bile značajno veće u ispitivanoj grupi. Prosečna vrednost minutnog volumena srca (MVS) na kraju anestezije bila je značajno veća u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu. Prosečne vrednosti srčanog indeksa nisu se značajno razlikovale između grupa intraoperativno i postoperativno. Prosečne vrednosti dopremanja kiseonika u tkiva bile su statistički značajno veće u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu nakon 24 sata od operacije.

Kada se porede grupe između sebe uočava se da je ispitivana grupa dobila statistički značajno manje kristaloida u odnosu na kontrolnu grupu (2041ml vs 3433ml). Takođe se i prosečne vrednosti date tečnosti po jedinici telesne mase statistički razlikuju, odnosno ispitivana grupa je dobila manje tečnosti po jedinici telesne mase (30.6 ml/kg vs 49.5ml/kg). Bilans tečnosti u ispitivanoj grupi bio je statistički značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu u prva 24 sata od operacije (758.5 ml vs 1541 ml; Tabela 10.) , ta značajnost se gubi nakon 48 h od operacije.

Uočena je statistički značajna razlika u učestalosti težine komplikacija između grupa prema Clavien-Dindo klasifikaciji. U ispitivanoj grupi značajno učestalije bile su komplikacije gradusa 1, dok su teže komplikacije, gradusa 4, bile značajno manje učestalosti u odnosu na kontrolnu grupu.

Kod pacijenata u ispitivanoj grupi se u statistički značajno kraćem periodu uspostavila peristaltika (3 vs 3.7), prva stolica (3.3 vs 4.1) i tolerancija per os ishrane (3.2 vs 4.1) u odnosu na kontrolnu grupu.

Zadržavanje pacijenata u jedinici intenzivnog lečenja, na odeljenju hirurgije i ukupno zadržavanje u bolnici bilo je statistički značajno kraće u ispitivanoj grupi.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati ove studije su pokazali da postoje značajne razlike u vrednostima hemodinamskih varijabli UVS i MVS u zavisnosti od vrste primenjenih infuzionih rastvora odnosno njihovih volumena u toku kolorektalne hirurgije. Studija je pokazala da su vrednosti UVS u ispitivanoj grupi bile statistički značajno veće nakon prvog sata od uvida u anesteziju i da su se održavale do kraja anestezije, odnosno reverzije neuromuskularnog bloka, kao i da je vrednost MVS na kraju anestezije bila značajno veća u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu. Studija (Feldheisera i sar., 2012) koja je pratila kombinaciju balansiranih kristaloida i koloida u odnosu 1:1 sa nebalansiranim kristaloidima i nije uočena značajna razlika u vrednostima UVS, MVS i SAP između te dve grupe pacijenata.

U studiji (Feldheisera i sar., 2013) koja je poredila primenu balansiranih kristaloida i koloida ciljanom nadoknadom tečnosti, po prvi put je dokazano da se ciljanom nadoknadom tečnosti pomoću koloidnih rastvora redukuju intraoperativne potrebe za tečnostima, obezbeđuje bolja hemodinamika merena UVS i MIVS. Ova studija je pokazala da se ciljanom nadoknadom tečnosti pomoću kristaloida i manjih doza koloida postiže značajna redukcija volumena datih tečnosti i postižu veće intraoperativne vrednosti UVS, MVS i bolje dopremanje kiseonika u tkiva.

Skorije objavljena meta-analiza (Raiman i sar.,2016) sugerisala je da trenutno ne postoji dovoljno podataka da bi se utvrdila razlika u komplikacijama i ishodima udruženim sa primenom kristaloida ili koloida kod pacijenata koji su se podvrgli nekardijalnoj elektivnoj hirurgiji. Ova studija nije utvrdila korelaciju između učestalosti pojedinačnih komplikacija između grupa.

Studija je pokazala da su pacijenti u ispitivanoj grupi imali značajno brži postoperativni oporavak i da su se značajno kraće zadržavali u bolnici. Kod pacijenata u ispitivanoj grupi, koji su primili manje tečnosti, brže se uspostavila crevna peristaltika i za kraće vreme se postigla tolerancija per os ishrane, odnosno mogućnost unosa tečne a zatim i čvrste hrane. U studiji (Lobo sa sar.,2002) koja je pokazala značaj restrikcije tečnosti, pacijenti u obe grupe dobijali su kristaloidne rastvore, samo što je jedna grupa dobila veći volumen od druge. Utvrdili su da je u grupi pacijenata koji su primili manji volumen kristaloida pražnjenje želudca od tečne i čvrste hrane bilo značajno brže, da se crevna funkcija brže uspostavila i da su pacijenti ostajali kraće u bolnici. Novija meta-analiza (Corcoran i sar.,2012) pokazala je da

restriktivno davanje rastvora značajno smanjuje učestalost pneumonija, edema pluća, pogoduje bržem uspostavljanju crevne funkcije i kraćem zadržavanju pacijenata u bolnici.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Ana Cvetković, Nevena Kalezić, Biljana Miličić, Srđan Nikolić, Milan Žegarac, Dejan Stojiljković, Merima Goran, Marina Stojanović. Hemodynamic stability achievement by application of goal directed fluid therapy with different infusion solutions in colorectal surgery. JBUON 2018; 23(2): 329-339
2. Ana Cvetković, Nevena Kalezić, Biljana Miličić, Srđan Nikolić, Milan Žegarac, Dušica Gavrilović, Dejan Stojiljković. The Impact of Different Infusion Solutions on Postoperative Recovery Following Colorectal Surgery. Prihvaćen za publikovanje u časopisu JBUON planiran za Vol.23, 5.izdanje u 2018 godini.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Postizanje hemodinamske stabilnosti infuzionim rastvorima ciljanom nadoknadom tečnosti u kolorektalnoj hirurgiji”, dr Ane Cvetković je, prema našim saznanjima, prva studija u Srbiji koja se bavi ovom problematikom, i kao takva predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja volumena i vrste rastvora u postizanju dobre hemodinamske stabilnosti tokom kolorektalne hirurgije.

Do sada su objavljeni brojni radovi koji su poredili kristaloidne i koloidne rastvore uglavnom kod kritično obolelih pacijenata. Nisu objavljeni radovi koji su poredili kombinovanu primenu kristaloidnih rastvora i minimalne dozi koloida sa čistim kristaloidnim rastvorima. Preporučene doze 6% HES 130/0.4 rastvora (koloidni rastvor) kreću se od 33 ml/kg do 50 ml/kg telesne mase na dan. U ovoj studiji je korišćena doza od 10 ml/kg telesne mase 6% HES rastvora primenjenog isključivo intraoperativno.

Ideja o značaju primene kombinacije ove dve vrste rastvora u ovoj studiji zasnivana je na pretpostavci da bi ukupni volumen kombinovanih rastvora primenjenih prema hemodinamskom algoritmu za nadoknadu tečnosti bio niži i da bi dao bolju hemodinamiku praćenu preko UVS i MVS intraoperativno i postoperativno, kao i da bi pacijenti koji su primili ove rastvore imali brži oporavak.

Ova studija je pokazala da su vrednosti praćenih hemodinamskih varijabli, UVS i MVS, bile zadovoljavajuće u obe grupe pacijenata ali da vrste infuzionih rastvora utiču na vrednosti najznačajnijih hemodinamskih varijabli. Kombinovana primena infuzionih rastvora ne samo da je svojim manjim volumenom obezbedila dobar hemodinamski odgovor, i bolju postoperativnu tkivnu perfuziju, već je kod pacijenata postignut i brži oporavak i kraće zadržavanje u bolnici. Komplikacije koje su zahtevale opsežnije intervencije i primenu terapije koja nije uobičajena u postoperativnom periodu manje su učestale kod pacijenata koji su primali kombinaciju rastvora. Postoperativni oporavak pacijenata u ispitivanoj grupi bio je značajno brži.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je 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 Ane Cvetković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 07.12.2015.

Članovi komisije:

Prof.dr Branislava Ivanović

Prof.dr Dušica Simić

Doc.dr Tatjana Vulović

Mentor:

Prof.dr Nevena Kalezić

Komentor:

Prof.dr Biljana Miličić
