

Оцену готове докторске тезе

*доставља.-*

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

На 41. седници Наставно-научног већа Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, одржаној 26.05.2016. године, одлуком бр. 29/41 одређени смо у комисију за оцену готове докторске тезе прим. мр сц. мед. др Мирјане Кендришић, специјалисте анестезиологије са реаниматологијом, запослене у Општој болници Сремска Митровица у Сремској Митровици, у Служби анестезиологије, реанимације и интензивне неге, под насловом „СИСТЕМСКИ ОДГОВОР НА ХИРУРШКИ СТРЕС КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ЦЕНТРАЛНИМ ИЛИ ПЕРИФЕРНИМ НЕРВНИМ БЛОКОМ НАКОН УГРАДЊЕ ТОТАЛНЕ ПРОТЕЗЕ КУКА“.

Након темељног проучавања готове докторске тезе и увидом у научни и стручни рад докторанткиње, комисија у саставу: проф. др сц. мед. Јасна Јевђић (Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу); ВС проф. др сц. мед. Маја Шурбатовић (Медицински факултет ВМА Универзитета одбране у Београду); проф. др сц. мед. Нада Поповић (Медицински факултет Универзитета у Београду), подноси Наставно-научном већу МФ ВМА УО следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**1. ПРИКАЗ САДРЖАЈА ДОКТОРСKE ТЕЗЕ**

Докторски рад прим. мр сц. мед. др Мирјане Кендришић је написан на 82 стране текста и подељен је на следећа поглавља: УВОД (8 страна), ХИПОТЕЗА И ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА (1 страна), ИСПИТАНИЦИ И МЕТОДЕ (7 страна), РЕЗУЛТАТИ (47 страна), ДИСКУСИЈА (12 страна), ЗАКЉУЧЦИ (1 страна) и ЛИТЕРАТУРА (6 страна). Резултати су илустровани 31 табелом и 29 дијаграма, а увод са 6 слика. У раду је цитирано 75 литературних података. Рад по структури има све елементе докторског рада. Истраживање у докторском раду припада области регионалне анестезије и терапије акутног бола и односи се на испитивање различитих врста интраоперативне анестезије и потоперативне аналгезије на системски одговор на стрес након операције уградње тоталне протезе кука.

## 2. ОПИС ПОСТИГНУТИХ РЕЗУЛТАТА

У поглављу УВОД, докторанткиња даје преглед досадашњих сазнања о системском одговору на хируршки стрес након операције уградње тоталне протезе кука и начинима да се овај одговор ублажи. Уградња тоталне протезе кука представља велики хируршки стрес и изазива значајан системски хормонски, метаболички и инфламаторни одговор.

За разлику од ортопедске хирургије, утицај анестезије на системски одговор на хируршки стрес је екстензивно истраживан код пацијената у абдоминалној и кардихирургији. Истраживања су показала да општа анестезија не може у потпуности спречити активацију хипоталамо-адреналне осовине. Насупрот томе, технике регионалне анестезије, као што су спинална и епидурална анестезија, прекидају ноцицептивне сигнале који долазе са места хируршког реза, спречавајући њихово преношење до великог мозга. Због тога је лучење питуитарних хормона значајно смањено. Блокада еферентних нервних импулса код регионалне анестезије, такође, значајно утиче на смањено лучење катаболичких хормона из циљних органа.

Данас постоји значајан интерес у хирургији уопште, да се модификује и умањи системски одговор на стрес како би се обезбедио повољан исход лечења. Степен модификације системског одговора на стрес зависи и од избора технике анестезије интраоперативно и аналгезије постоперативно. Постоје две врсте нервне блокаде – централна и периферна. Централна нервна блокада обухвата спиналну и епидуралну анестезију. Спинална анестезија се за операцију тоталне протезе кука користи искључиво интраоперативно, а постоперативно се аналгезија допуњава периферном нервном блокадом или аналгетикама. Епидурална анестезија се интраоперативно користи у комбинацији са општом анестезијом и аналгезија се може одржавати постоперативно епидуралном применом аналгетика и анестетика. Периферне нервне блокаде у пределу лумбалног плексуса се примењују интраоперативно као допуна општој или спиналној анестезији и могу се наставити постоперативно применом анестетика преко периферног катетера. Централни неуроблокови обезбеђују квалитетну аналгезију. Па ипак, не постоје докази о ефикасности епидуралне аналгезије у односу на друге врсте регионалне анестезије у смислу аналгезије и системског одговора на стрес. Централни неуроблокови могу имати тешке компликације као што је спинални шок, епидурални хематом и нуспојаве, као што су ретенција урина и продужена моторна блокада. Потребно је пронаћи алтернативне методе које омогућавају добру аналгезију са мањим ризиком од компликација. Пацијенти предвиђени за замену тоталне протезе кука су често - одмаклог животног доба, са значајним коморбидитетом и на хроничној антикоагулантној терапији. Због тога, адекватан избор анестезије и методе постоперативне аналгезије може ублажити системски одговор на хируршки стрес и смањити ризик од постоперативних компликација, као што су инфаркт миокарда, цереброваскуларни инсулт и дисфункција органа .

Континуирани периферни блок нервних влакана која инервишу област кука локалним анестетиком такође може обезбедити добру постоперативну аналгезију и убрзати процес опоравка након уградње тоталне протезе кука. Није познато да ли овај ефекат настаје модулацијом системског одговора на стрес.

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

Хормонски и метаболички одговор на хируршки стрес након операције уградње тоталне протезе кука је значајно ублажен ако се интраоперативно и постоперативно примењује централни неуроблок.

Применом периферног нервног блока постоперативно, постићи ће се једнако ефикасна аналгезија и ублажавање системског одговора на стрес, као код примене централног нервног блока.

У циљу провере хипотезе постављени су следећи циљеви истраживања:

1. Испитати да ли интраоперативна примена централног неуроблока (спиналне и епидуралне анестезије) значајно ублажава хормонски и метаболички одговор на хируршки стрес, након операције уградње тоталне протезе кука, у односу на општу анестезију.
2. Испитати да ли постоперативна примена централног неуроблока (епидуралне аналгезије), значајно ублажава хормонски и метаболички одговор на хируршки стрес, након операције уградње тоталне протезе кука у односу на интравенску аналгезију наркотицима.
3. Испитати да ли постоперативна примена периферног неуроблока значајно ублажава хормонски и метаболички одговор на хируршки стрес, након операције уградње тоталне протезе кука, у односу на интравенску аналгезију наркотицима.
4. Испитати какву постоперативну аналгезију обезбеђује централни неуроблок постоперативно, у односу на интравенску аналгезију наркотицима.
5. Испитати какву постоперативну аналгезију обезбеђује периферни неуроблок постоперативно, у односу на интравенску аналгезију наркотицима.
6. Испитати која постоперативна аналгезија (централни, периферни неуроблок или интравенска аналгезија наркотицима) има најмање нуспојава као што су мучнина, повраћање, хипотензија и ретенција урина.

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 локалног Етичког комитета Опште болнице Сремска Митровица (30.06.2011.). Уз потписани информисани пристанак пацијента за учешће у истраживању, у студију је укључено 60 пацијената оба пола, старости  $59,61 \pm 9,92$  година, старијих од 18 година, који су планирани за операцију

уградње унилатералне тоталне протезе кука, уз јасне критеријуме за искључивање из студије. Критеријуми за искључивање из студије су били: подаци о претходној алергији на локалне анестетике и наркотике, контраиндикације за централни или периферни блок (инфекције коже на месту убода, поремећај коагулационог статуса), неуролошка обољења, ендокринолошка обољења, шећерна болест, хронични бол, хронична употреба кортикостероида или опиоида.

Студија је спроведена у Општој болници Сремска Митровица, у периоду новембар 2012/ април 2013. године.

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

- Прву групу су чинили пацијенти код којих је операција уградње тоталне протезе кука изведена у комбинованој општој и епидуралној анестезији. Постоперативно је одржавана аналгезија преко епидуралног катетера у трајању од 24 сата, континуираном применом комбинације локалног анестетика и наркотичког аналгетика преко волуметријске пумпе.
- Другу групу су чинили пацијенти код којих је операција уградње тоталне протезе кука изведена у комбинацији опште анестезије и блока лумбалног плексуса. Постоперативно је одржавана аналгезија преко периферног катетера у трајању од 24 сата, континуираном применом локалног анестетика преко перфузора.
- Трећу групу су чинили пацијенти код којих је операција уградње тоталне протезе кука изведена у спиналној анестезији. Постоперативна аналгезија је одржавана болусима морфин-хидрохлорида преко перфузора за аналгезију контролисану од стране пацијента (ПКА).
- Четврту групу су чинили пацијенти код којих је операција уградње тоталне протезе кука изведена у општој анестезији. Постоперативна аналгезија је одржавана болусима морфин-хидрохлорида преко перфузора за аналгезију контролисану од стране пацијента (ПКА).

У свим групама су праћени следећи параметри:

Одређивани су нивои хормона у сеуму - кортизола, инсулина, тироидних хормона (Т3, Т4) и ТСХ (тиреостимулишући хормон), ниво глукозе, ЦРП (С-реактивни протеин) и број леукоцита и то: преоперативно и 4 сата, 12 сати и 24 сата након хируршког реза. Узорци крви су центрифугирани до 30 минута након узимања и након тога обрађивани. Серумски кортизол, инсулин, Т3, Т4 и ТСХ су били мерени методом електрохемилуминисцентног имунометријског есеја.

Вредности глукозе су мерене помоћу ензимске методе глукозне плазма оксидазе. ЦРП је одређиван коришћењем имунотурбидиметријског есеја. Број леукоцита је мерен стандардном хематолошком методом.

Постоперативно, 4 сата, 12 сати и 24 сата након хируршког реза је провераван ниво бола у пределу оперативног реза у миру, као и приликом подизања оперисане ноге. Вредности су одређиване коришћењем ВАС скале (визуелне аналогне скале) од стране независног испитивача. Према ВАС скали, 0-нема бола, 10-најјачи могући бол.

Постоперативно су бележене нуспојаве: епизоде хипотензије (вредности систолне ТА < 100 mmHg), епизоде мучнине и повраћања, ретенције урина, као и крварење из оперативне ране (волумен крви евакуисан из редон дрена током 24 h).

На основу резултата смо покушали да утврдимо која врста анестезије изазива најмањи системски одговор на стрес, обезбеђује најбољу постоперативну аналгезију и има најмањи број нуспојава.

Добијени подаци су обрађени и приказани на табелама и графиконима. У анализи резултата, у зависности од природе посматраних варијабли, коришћен је Студентов *t*-тест за параметријска обележја. Када су поређена више од два обележја, примењена је параметријска или непараметријска анализа варијансног количника (АНОВА) по Крускал-Валису. За анализу два атрибутивна обележја коришћен је Пирсонов  $\chi^2$  квадрат тест у облику таблица контингенције, а за анализу три и више обележја Фишера анализа варијансе за пропорције. У свим примењеним статистичким тестовима ниво значајности разлика је био 0,05.

Добијени резултати показују:

1. Интраоперативна примена централног неуроблока (спиналне и епидуралне анестезије) значајно ублажава хормонски и метаболички одговор на хируршки стрес након операције уградње тоталне протезе кука односу на општу анестезију.
2. Спинална анестезија у највећој мери омогућава интраоперативно умањење системског одговора на стрес код уградње тоталне протезе кука. Након опоравка од спиналне анестезије, стресни одговор не може бити адекватно умањен постоперативном пацијент контролисаном аналгезијом интравенским морфин-хидрохлоридом
3. Постоперативна примена централног неуроблока (епидуралне аналгезије) значајно ублажава хормонски и метаболички одговор на хируршки стрес након операције уградње тоталне протезе кука у односу на интравенску аналгезију наркотицима.
4. Примена континуираног блока лумбалног плексуса након уградње тоталне протезе кука за постоперативну аналгезију, статистички значајно умањује системски одговор на стрес у поређењу са постоперативном пацијент-контролисаном аналгезијом (ПКА) интравенским морфин-хидрохлоридом.

5. Епидурална аналгезија је супериорна у поређењу са другим испитиваним методама у умањењу системског одговора на хируршки стрес и ублажавању постоперативног бола до 24 h, након уградње тоталне протезе кука.
6. Ефекти континуираног блока лумбалног плексуса након замене тоталне протезе кука на системски одговор на хируршки стрес су приближни ефектима континуиране епидуралне аналгезије.
7. Континуирани блок лумбалног плексуса у раном постоперативном периоду, до 24 h, има најмање нежељених ефеката (мучнина, повраћање, епизоде хипотензије, ретенција урина) у односу на све остале испитиване методе постоперативне аналгезије.

### **3. ОЦЕНА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

У поглављу ДИСКУСИЈА докторанткиња коректно, садржајно и критички сагледава добијене резултате у светлу постојећих сазнања добијених прегледом литературе која се бави анестезиолошким техникама за операцију уградње тоталне протезе кука, као и њиховом утицају на системски одговор на хируршки стрес и постоперативну аналгезију. Начин на који је дискусија написана указује на то, да докторанткиња у потпуности влада материјом из области којој припада тема докторског рада. Већина цитираних радова на сличан начин описује развој системског одговора на стрес након уградње тоталне протезе кука, као и квалитет постоперативне аналгезије и учесталост нуспојава. Тамо где има смисла, Др Кендришић аргументовано објашњава разлике између својих резултата и оних из сличних истраживања, а које су настале услед примене различите методологије, диктиране специфичностима примењене анестезије и постоперативне аналгезије, због вишеструких могућности комбиновања централних неуроблокова са општом анестезијом, комбинацијом епидуралне и спиналне анестезије као и различитих могућности за блокаду лумбалног плексуса. Такође, постојале су разлике са поређеним студијама и у дизајну истраживања, броју испитаника као и временима када је провераван квалитет аналгезије и када су узимани налази за биохемијске анализе. Кандидаткиња је, у овом раду, кроз добијене резултате, доказала да је примена централног неуроблока, како интраоперативно тако и постоперативно, најефикаснија метода за ублажавање системског одговора на стрес и постоперативног бола. Такође је потврђено да прекид ефекта централног неуроблока постоперативно изазива јачи системски одговор на хируршки стрес у постоперативном периоду него општа анестезија. Показано је да извођење периферног блока може по ефектима да се приближи квалитету атенуације системског одговора на стрес и ефектима на постоперативни бол, али да је ова метода ефикаснија кад су у питању нуспојаве. Теза доприноси бољем разумевању патогенезе системског одговора на хируршки стрес након уградње тоталне протезе кука. Највећи допринос се огледа у томе што она

отвара могућност за рутинску примену „катетер“ техника за постоперативну аналгезију, чиме се значајно унапређује постоперативни третман пацијента, убрзава рана рехабилитација и смањује учесталост компликација.

#### **4. ОБЈАВЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ**

1. Kendrisic M, Surbatovic M, Djordjevic D, Jevdjic J. Choice of Anesthesia and Postoperative Analgesia and Surgical Stress Response Following Hip Arthroplasty. *Vojnosanit Preg (in press)*
2. Kendrisic M, Surbatovic M, Djordjevic D, Jevdjic J. Analgesic Efficacy and Safety of Four Different Anesthesia/Postoperative Analgesia Protocols in Patients Following Total Hip Arthroplasty. *Vojnosanit Preg (in press)*
3. Kendrisic M, Tomanovic N. The impact of continuous psoas compartment block on surgical stress response and postoperative pain after hip replacement surgery. Abstract. *European Journal of Anaesthesiology* 2013; (30):139-139 DOI: 10.1097/00003643-201306001-00433

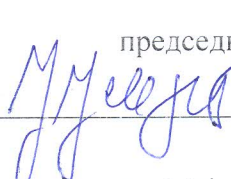
## 5. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ

Кандидаткиња прим. мр сц. мед. др Мирјана Кендришић испуњава све услове дефинисане одлуком Наставно-научног већа бр. 13/2 од 27.09.2012. године. Докторска теза под називом „СИСТЕМСКИ ОДГОВОР НА ХИРУРШКИ СТРЕС КОД ПАЦИЈЕНАТА СА ЦЕНТРАЛНИМ ИЛИ ПЕРИФЕРНИМ НЕРВНИМ БЛОКОМ НАКОН УГРАДЊЕ ТОТАЛНЕ ПРОТЕЗЕ КУКА“ представља оригинални научни рад из области анестезиологије и терапије акутног бола. Истраживање је спроведено по свим начелима научно-истраживачког рада. Теза је написана јасно, систематично, студиозно и целовито. Добијени резултати доприносе фундаменталним сазнањима о повезаности врсте интраоперативне анестезије и технике постоперативне аналгезије са системским одговором на хируршки стрес након уградње тоталне протезе кука. Резултати такође доприносе апликативним сазнањима о избору најефикасније методе за ублажавање постоперативног бола са најмањим ризиком од нуспојава. На основу изнетог, чланови Комисије једногласно закључују да докторска теза прим. мр сц. мед. др Мирјане Кендришић 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 докторске тезе, Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду да овај рад прихвати као завршену докторску тезу и омогући његову одбрану.


У Београду, 13.06.2016. године

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

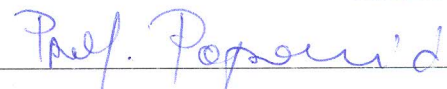
1. Проф. др сц. мед. Јасна Јевђић  
председник комисије

  
\_\_\_\_\_

2. ВС проф. др сц. мед. Маја Шурбатовић  
члан комисије

  
\_\_\_\_\_

3. Проф. др сц. мед. Нада Поповић  
члан комисије

  
\_\_\_\_\_