

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 1958/8-1
Podgorica, 22.11.2021. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35, i člana 55 Pravila doktorskih studija, i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i inoviranu prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Ognjenke Šarenac.

S poštovanjem.


**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj:1958/8
Podgorica, 22.11.2021. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 19-22.11.2021. godine donijelo je

O D L U K U

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidatkinje dr med Ognjenke Šarenac, broj: 1499 od 30.09.2021. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Uticao peroperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i postoperativnog bola kod velikih abdominalnih operacija**“ kandidatkinje dr med Ognjenke Šarenac.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i novi obrazac Prijave radnog naziva doktorske teze (obrazac PD broj: 1499/1 od 30.09.2021. godine) , dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

O B R A Z L O Ž E N J E

Dr med Ognjenka Šarenac podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom “**Uticao peroperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i postoperativnog bola kod velikih abdominalnih operacija**” dana 09.06.2021. godine (Broj prijave: 768).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 20.07.2021. godine imenovao je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidatkinje dr med Ognjenke Šarenac u sastavu: prof. dr Miodrag Radunović, prof. dr Ranko Lazović, prof. dr Ivan Palibrk, prof. dr Ljubica Pejakov i prof. dr Milica Martinović.

Kandidatkinja je pred navedenom Komisijom javno obrazložila ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložila istraživački program doktorske teze, dana 20.09.2021. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1499 od 30.09.2021. godine. Shodno stavu 7 tačke 3.6 Vodiča za doktorske studije, kandidatkinja je postupila po primjedbama Komisije i dostavila inoviranu verziju Prijave teme doktorske disertacije broj: 1499/1 od 30.09.2021. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 19-22.11.2021. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1499 od 30.09.2021. godine i nove Prijave broj: 1499/1 od 30.09.2021. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Ognjenka Šarenac
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	8/07
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Uticaj perioperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i postoperativnog bola kod velikih abdominalnih operacija
Na engleskom jeziku	The impact of perioperatively administered amino acids, lidocaine and magnesium on the reduction of systemic inflammatory response and postoperative pain associated with major abdominal surgery
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	
Naučna oblast doktorske disertacije	Anesteziologija i reanimatologija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program Medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana polaznih istraživanja i izlaganje istraživačkog programa (ciljevi i očekivani rezultati) doktorske disertacije kandidatkinje dr med. Ognjenke Šarenac, održana je 20.09.2021. godine u 12h u Amfiteatru dekanata Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, pred Komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prof. dr Miodrag Radunović, redovni profesor Hirurgije na Medicinskom fakultetu UCG, Dekan Medicinskog fakulteta UCG – predsjednik Komisije 2. Prof. dr Ranko Lazović, redovni profesor Hirurgije na Medicinskom fakultetu UCG – prvi mentor, član Komisije 3. Prof. dr Ivan Palibrk, vanredni profesor Anesteziologije i reanimatologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu – drugi mentor, član Komisije 4. Prof. dr Ljubica Pejakov, redovni profesor Anesteziologije i reanimatologije na Medicinskom fakultetu UCG – član Komisije 5. Prof. dr Milica Martinović, redovni profesor Patološke fiziologije na Medicinskom fakultetu UCG – član Komisije <p>U uvodnom dijelu kandidatkinja je obrazložila predloženu temu i izložila do sada najvažnije rezultate koji su ostvareni u toku istraživanja. U daljem toku, predstavila je svoje ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom rada na disertaciji, te detaljno objasnila metodologiju rada i izložila očekivane rezultate i očekivani naučni doprinos.</p>	

Članovi Komisije su dali komentare i sugestije za nastavak rada na tezi. Na kraju, Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja uspješno odbranila polazna istraživanja i da je odabrana tema za izradu doktorske disertacije podobna.
 Odbrana polaznih istraživanja je završena u 13:30h.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Hirurški rad karakteriše lokalno oštećenje tkiva, prekid fizičkih barijera i izmjena fizioloških mehanizama homeostaze; što sveukupno predstavlja traumatsko dejstvo na organizam. Istraživanja na polju postoperativnog sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS – eng. systemic inflammatory response syndrome) teže redukciji postoperativnog mortaliteta i morbiditeta.

Aminokiseline kao prekursori peptida igraju značajnu ulogu kod preoperativnog gladovanja u prevenciji kataboličkih procesa. Takođe, imaju regulatorno dejstvo na imuni sistem i specifično dinamsko djelovanje na termogenezu ukoliko se daju intraoperativno - smanjuju hipotemiju i acidozu, čime smanjuju postoperativne zahtjeve i potrošnju kiseonika, preveniraju nekontrolisano krvarenje, smanjuju perioperativni morbiditet i mortalitet. Deaminacijom se dobija energija iz aminokiselina i oslobađa se toplota. Stvaranje toplote u opštoj anesteziji je ograničeno na stepen bazalnog metabolizma, te se tjelesna temperatura pacijenta može povećati hemijskim procesom deaminacije i oksidacije slobodnih aminokiselina.

Lidokain je lokalni anestetik koji dovodi do redukcije transmisije bolnih impulsa tj. smanjene aktivacije postsinaptičke spojnice na receptorima bola. Kontinuirano dat lidokain u toku operativnog zahvata smanjuje stimulaciju adrenergičkog sistema i potrebu za opioidima. Sličan mehanizam dejstva ima i magnezijum. Magnezijum dokazano smanjuje rani postoperativni bol (koji se javlja u prvih 4 sata nakon operacije); kao i bol nakon 24h; a postoje i navodi da smanjuje postoperativnu mučninu. Lidokain i magnezijum stabilizuju membrane neurona i miocita, uključujući i prenos akcionog potencijala u vlaknima za bol, što rezultira smanjenjem bola.

Odgovor organizma na traumu, uključujući i hirurški zahvat, obuhvata oslobađanje inflamatornih medijatora (reaktanata akutne faze) i depresiju celularnog imuniteta. Brojni medijatori inflamacije (uključujući TNF- α (eng. tumor necrosis factor- α); IL-1 (interleukin-1); IL-2; IL-6 (koji dalje aktivira C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT)); IL-12; GM-CSF (eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); metaboliti arahidonske kiseline; komponente komplekta, kalikrein-kinin sistem; histamin, tip 1 interferon) pokreću i pospješuju inflamatorni odgovor. Receptorski odgovor na hiruršku traumu se odvija dvostrukim putevima molekularnih obrazaca povezanih sa oštećenjem tkiva (DAMP – eng. damage-associated molecular patterns) i patogenima (PAMP – eng. pathogen-associated molecular patterns) (1). Monociti predstavljaju sponu između urođenog i stečenog imuniteta; produkcijom citokina, fagocitozom i prezentacijom antigena T-limfocitima. Kroz reagovanje na DAMP i PAMP; monociti migriraju u područje koje trpi traumu, diferenciraju se u makrofage i promovišu inflamaciju i restituciju ad integrum. Velike abdominalne operacije su povezane sa hipotermijom usljed direktnog gubitka toplote zbog ekspozicije abdominalnog tkiva spoljašnjoj sredini; kao i zbog poremećene termoregulacije.

Bol se javlja prilikom oštećenja tkiva, dok stepen reakcije na bol varira i zasnovan je na individualnoj osnovi. Receptori za bol su slobodni nervni završeci; rasprostranjeni u površnim slojevima kože i unutrašnjim tkivima. Polimodalne nociceptore aktiviraju medijatori zapaljenja; što dokazuje vezu između inflamacije i bola.

SIRS se javlja u 16-89% hirurških pacijenata sa velikom abdominalnom operacijom. CRP, PCT i leukocitoza odražavaju akutno inflamatorno stanje, bez predikcije razvoja SIRS-a. Kada je u

pitanju detekcija infektivne pozadine SIRS; PCT je senzitivniji marker od CRP; te se nakon trećeg postoperativnog dana može koristiti kao marker infektivnog SIRS-a (i razlikovanje od neinfektivnog postoperativnog inflamatornog odgovora), u paleti sa IL-6 i jetrenim transaminazama.

Savremena istraživanja su takođe usmjerena na detekciju uticaja medikamenata korištenih u anesteziji na perioperativni inflamatorni odgovor, bez identifikovane razlike između perioperativnog inflamatornog odgovora nakon TIVA (totalne intravenske anestezije) i inhalacione anestezije.

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Odrediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora povezanog sa abdominalnim operacijama u obje grupe pacijenata (grupa pacijenata sa konvencionalnom anestezijom i grupa pacijenata koja će perioperativno primati lidokain, aminokiselinski rastvor i magnezijum)
2. Uporediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora u obje grupe pacijenata
3. Porediti postoperativne komplikacije između ove dvije grupe bolesnika
4. Uporediti stepen postoperativnog bola u obje grupe pacijenata

Hipoteze:

1. Perioperativna upotreba lidokaina, aminokiselinskog rastvora i magnezijuma dovodi do smanjenog porasta inflamatornih parametara povezanog sa abdominalnim operacijama.
2. Perioperativna primena rastvora lidokaina, aminokiselina i magnezijuma vodi ka smanjenju postoperativnih komplikacija, kao posljedica smanjenog inflamatornog odgovora
3. Perioperativna upotreba rastvora lidokaina, aminokiselina i magnezijuma smanjuje postoperativni bol.

Definisanje populacije i mjesto ispitivanja:

Istraživanje će biti sprovedeno na sljedećoj populaciji (u dvije grupe po 50 pacijenata):

- bolesnici starosti 35-75 godina; oba pola; kojima se vrši elektivna abdominalna operacija u Kliničkom centru Crne Gore na želucu, tankom i debelom crijevu.

- u studiju neće biti uključeni bolesnici sa sljedećim preoperativnim ili postoperativnim stanjima / oboljenjima (zbog moguće izmjene inflamatornog odgovora organizma na hirurgiju tj. traumu):

1. pridružena maligna oboljenja (osim malignog oboljenja digestivne cijevi zbog kojeg se vrši operacija)
2. autoimuna oboljenja ili oboljenja karakterisana urođenom/stečenom imunodeficijencijom
3. prethodna ili trenutna upotreba imunomodulatorne terapije
4. hitna hirurška stanja (zbog inicijalno izmijenjenih parametara inflamacije)
5. postoperativne komplikacije koje se karakterišu izmjenom inflamatornog odgovora (uključujući i infektivne komplikacije, dehiscenciju anastomoze itd.)
6. ranije alergijske reakcije na neku od supstanci koje će biti korištene u istraživanju.

Vrste abdominalnih operacija koje će biti uključene u studiju obuhvataju operacije iz opsega resekcije dijela digestivne cijevi sa formiranjem anastomoze: totalna/subtotalna gastrektomija; resekcija tankog crijeva sa anastomozom; desna, proširena desna i lijeva hemikolektomija / subtotalna i totalna kolektomija sa anastomozom; prednja visoka i prednja niska resekcija rektuma sa anastomozom (uključujući transekciju mezorektuma ili totalnu mezorektalnu eksciziju).

U pitanju je prospektivno, randomizovano i dvostruko slijepo istraživanje na dvije grupe pacijenata: Grupa 1 - kontrolna (u kojoj će se sprovoditi konvencionalne, standardne anesteziološke procedure) i Grupa 2 - interventna (u kojoj će pored standardnih anestezioloških

procedura perioperativno biti primijenjeni rastvori lidokaina, magnezijuma i aminokiselina).

Svi pacijenti kod kojih je indikovano operativno liječenje će biti pregledani od strane anesteziologa preoperativno (kao što je i standardna klinička praksa). Režim preoperativne pripreme će uključivati, po protokolu standardne prakse:

- Rehidraciju i uspostavljanje elektrolitskog balansa
- Cirkulatornu stabilizaciju
- Režim gladovanja po ASA (eng. American Society of Anaesthesiologists – Američko udruženje anesteziologa) protokolu za preoperativno gladovanje
- Ordiniranje gastroprotektiva i sedativa oralno 6 h prije operacije
- Venska i muskularna premedikacija benzodiazepinom neće biti sprovedena.
- Svakom pacijentu ordiniranje niskomolekularnog heparina 12h prije operacije (enoksaparin ili dalteparin u dozi usklađenoj sa tjelesnom masom i komorbiditetima) i prevenciju duboke venske tromboze

Uvod u opštu anesteziju i njeno održavanje u obije grupe bolesnika je intravenski uz prethodnu oksigenaciju 100% kiseonikom; ordiniranjem propofola (2-2.5 mg/kg TM); fentanila (5 mcg/kg TM) i cisatrakurijuma (0.2 mcg/kg TM). Disajni put se obezbjeđuje endotrahealnim tubusom sa cuff-om. Plasira se nazogastrična sonda i kod svih pacijenata se kanulira unutrašnja jugularna vena (v. jugularis interna) ili potključna vena (v. subclavia) za aplikaciju medikamenata, mjerenje i praćenje trenda centralnog venskog pritiska. Upotrebljava se invazivni monitoring centralnog venskog pritiska i arterijskog pritiska; a po potrebi mjere se i pritisci u plućnim arterijama, u desnom i u lijevom srcu. Tjelesna temperatura se mjeri putem nazofaringealne temperaturne sonde. Prati se satna diureza.

Kod pacijenata kod kojih se očekuju velike izmjene cirkulatornog volumena, plasira se i visokoprotlačni sistem preko koga je moguće plasirati Swan-Ganz kateter za hemodinamska mjerenja. Mehanička ventilacija bolesnika se kontroliše pritiskom, a vrijednost CO₂ u ekspiratornom vazduhu se održava u granicama normokapije (aparati za anesteziju koji se standardno upotrebljava u Kliničkom centru Crne Gore je Primus (Draeger)). Održavanje anestezije sprovodni se hipnotskim volum koncentracijama sevoflurana, dok je anestezija prvenstveno opioidna. Relaksacija se održava bolusnim infuzijama relaksanta cisatrakurijuma koji se razlaže putem plazma esteraza i spada u grupu relaksanata sa kratkim dejstvom. Na buđenju se vrši reverzija neuromuskularnog bloka i ordinira se analgetik (morfijum). Svi pacijenti u postoperativnom toku dobijaju antimikrobnu terapiju; uz profilaksu 60min prije hirurške incizije. U toku operativnog zahvata; nadoknada tečnosti, elektrolita, krvi i krvnih derivata vrši se empirijski na osnovu praćenja hemodinamskih parametara, diureze, promjene vrijednosti ekspiratornog CO₂, pojave otoka crijeva i sufuzija konjunktive. Takođe, prate se vidljivi gubici (aspirator, hirurške gaze, uklonjeni preparat, diureza), a pretpostavljaju se i nevidljivi gubici (evaporacija, gubitak u treći prostor).

Procjena dubine opšte anestezije biće vršena monitoringom bispektralnog indeksa (BIS), sa održavanjem vrijednosti u rasponu od 40 do 60.

Svi pacijenti (u obije grupe) postoperativno dobijaju istu analgetsku i antiemetsku terapiju (300mg tramadola, 5g metamizol-natrijuma i 3mg ondansetrona i.v. za 24h). Na osnovu kliničke slike pacijenta i njegove subjektivne procjene bola u prvih 48h dodavaće se bolus doza od 2mg morfijuma i.v. (u slučaju pojave bola snažnijeg od NRS > 5 (numerička rejting skala 0-10)).

Svi pacijenti će postoperativno 2h biti na CPAP uređaju (eng. continuous positive airway pressure) 2h zbog prevencije posterobazalnih plućnih atelektaza. Inicijalna mobilizacija pacijenata će biti sprovedena 6-8 h postoperativno.

U drugoj grupi pacijenata (interventna), pored konvencionalnog načina vođenja anestezije, aplicira se lidokain 2% u dozi 100mg intravenski u 100ml 0.9%NaCl prije hirurške incizije, a potom 300mg u 300ml 0.9%NaCl. Sve vrijeme trajanja operativnog zahvata prosječna brzina infuzije je 250ml/h. Maksimalna doza lidokaina ne smije biti veća od 300mg/h (brzina kontinuirane infuzije 1-4mg/min).

Pored lidokaina daje se infuzija magnezijum-sulfata 1%, (2gr u 100 ml 0.9%NaCl), tokom 20 minuta prije uvida u anesteziju.

10%-tni rastvor aminokiselina Aminosol® (proizvođač Hemomont d.o.o. Podgorica, Crna Gora) se daje intravenski, centralnim venskim kateterom, poslije uvida u anesteziju (500ml); maksimalnom brzinom 250ml/h, sve vrijeme trajanja operacije (maksimalna doza iznosi 2gr aminokiselina / kg TM).

(Aminosol® predstavlja preformirani rastvor sljedećih aminokiselina: izoleucin, leucin, valin, lizin, metionin, treonin, fenilalanin, alanin, arginin, glicin, histidin, prolin, serin, tirozin, taurin, triptofan) (28)

Proces randomizacije:

Prije početka studije biće pripremljeno 50 listića označenih kao „Grupa 1“ i 50 listića označenih kao „Grupa 2“. Jutro prije intervencije lekar na odjeljenju izvlači listić za tog pacijenta i predaje ga anestezičaru koji treba da pripremi rastvore sa lijekovima (na taj način anesteziolog-istraživač koji vodi anesteziju bolesniku ne zna kojoj grupi pripada bolesnik).

Anestezičar priprema sljedeće rastvore sa lijekovima:

Za Grupu 1 (kontrolnu grupu):

- 100 ml 0.9% NaCl bez lidokaina (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija I rastvor“
- 300 ml 0.9% NaCl bez lidokaina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija III rastvor“
- 100 ml 0.9% NaCl bez magnezijuma (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija II rastvor“
- 500 ml 0.9% NaCl rastvor bez aminokiselina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija IV rastvor“

Za Grupu 2 (interventnu grupu):

- 100 ml 0.9% NaCl sa 100 mg lidokaina (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija I rastvor“
- 300 ml 0.9% NaCl sa 300 mg lidokaina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija III rastvor“
- 100 ml 0.9% NaCl sa magnezijum-sulfata 1% 2gr (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija II rastvor“
- 500 ml 10% aminokiselina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija IV rastvor“

Na osnovu izvučenog listić za pacijenta (koji je dobio od strane lekara na odjeljenju); anestezičar koji priprema lijekove daje odgovarajuće rastvore anestezičaru u sali (koji aplicira rastvore sa lijekovima bolesniku) prema protokolu.

Na taj način, anesteziolog (koji u sali vodi anesteziju bolesniku) i anestezičar u sali (koji aplicira rastvore sa lijekovima), kao ni istraživač, ne znaju kojoj grupi pripada pacijent.

U slučaju komplikacija i neželjenih događaja može se otkriti kojoj grupi pripada bolesnik. Tada se taj bolesnik isključuje iz istraživanja.

Ispitivanje za potrebe istraživanja podrazumijeva sljedeće:

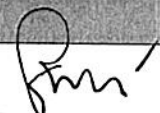
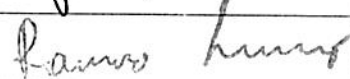
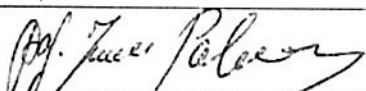
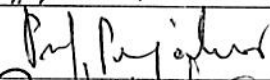
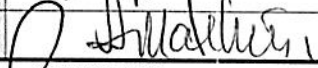


1. Inicijalno prikupljanje podataka (pol, godina rođenja, tjelesna masa, tjelesna visina, pridružena oboljenja i stanja, oboljenje kao indikacija za operativni tretman, planirana vrsta operacije, ASA skor; vrijednost laboratorijskih inflamatornih parametara jutro prije operacije – broj leukocita, neutrofila, limfocita, trombocita, fibrinogen, CRP, IL-6, prokalcitonin)
2. Intraoperativni parametri (mjereno na samom uvodu u anesteziju prije hirurške incizije, a zatim ponovo neposredno nakon vađenja preparata)
 - arterijski pritisak, centralni venski pritisak, end-tidal CO2 monitoring, diureza, BIS; arterijske gasne i miješane venske gasne analize.
 - dužina trajanja operacije,
 - temperatura u sali i tjelesna temperatura pacijenta (mjerene u više navrata: na uvodu u anesteziju prije hir. incizije; na svakih 1h; po ukklanjanju preparata; na kraju intervencije)
 - količina opioidnog analgetika koji je ordiniran u toku operacije
3. Postoperativni parametri mjereni 2h postoperativno; 6h postoperativno; kao i prvog, drugog, trećeg i petog postoperativnog dana – svakog navedenog dana u 6h ujutru):
 - broj leukocita, neutrofila, limfocita
 - broj trombocita
 - fibrinogen
 - CRP
 - prokalcitonin
 - IL-6
 - hepatogram (AST, ALT, gama – glutamil transferaza, alkalna fosfataza, ukupni i konjugovani bilirubin)
 - tjelesna temperatura
 - skala bola prije dnevne analgetske terapije: NRS (numerička rejting skala 0-10), VAS (vizuelna analogna skala),
 - pojava gasova, pojava stolice
 - biće zabilježena pojava i sljedećih komplikacija: kongitivna disfunkcija (mjerena uz pomoć standardizovanog testa MMSE – eng. mini-mental state examination) , plućne komplikacije, kardiovaskularne, tromboembolijske komplikacije, infekcije kao i hirurške komplikacije (koristiće se Clavien – Dindo Classification postoperativnih hirurških komplikacija)²⁹ .

Za planirano istraživanje, ispitivanje učestalosti, poređenja učestalosti, kao i povezanosti, biće korišćene sljedeće statističke metode:

- metode deskriptivne statistike: aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, medijana
- Studentov t-test; ANOVA; Pearsonov hi kvadrat test; Fišerov test; neparametrijski Mann-Whitney U test; ROC krivulja; logistička regresija.

Svaki bolesnik prije ulaska u ispitivanje potpisaće Informisani pristanak o dobrovoljnom učešću u ispitivanju, a kompletna studija će biti započeta tek nakon odobrenja od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore.

<p>B4. Naučni doprinos</p> <p>Rezultati ovog istraživanja mogu povećati bazični kvantum znanja o fiziološkom postoperativnom inflamatornom odgovoru nakon velikih abdominalnih operacija; kao i o uticaju aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na postoperativni inflamatorni odgovor i bol.</p> <p>Savremena istraživanja usmjerena na kontrolu postoperativnog inflamatornog odgovora razmatraju potencijalne intervencije u receptorskom odgovoru na PAMP i DAMP. Budući da izražen inflamatorni odgovor može biti razlog povećanog morbiditeta i mortaliteta; intenzivno se istražuju potencijalni biomarkeri – prediktori inflamatornih i infektivnih postoperativnih komplikacija. Takođe, savremena istraživanja su usmjerena ka smanjenju inflamatornog odgovora.</p> <p>Istraživanje prezentovano ovdje može prikazati efekte intraoperativno datih arninokiselina, lidokaina i magnezijuma na inflamatorni odgovor sa ciljem njihove šire terapijske upotrebe i sljedstvenim snižavanjem stope inflamatornih i infektivnih komplikacija (uključujući i nozokomijalne infekcije).</p> <p>Novim saznanjima u ovoj oblasti možemo proširiti mogućnosti modifikacije perioperativnog inflamatornog odgovora; kao i identifikovati prediktivni uticaj inflamatornih parametara dostupnih u standardnoj praksi na razvoj perioperativnog SIRS-a.</p>
<p>B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja</p> <p>Istraživanja predložene doktorske disertacije sprovodiće se u Centru za digestivnu hirurgiju Hirurške klinike KCCG, kao i u Operacionom bloku KCCG; obuhvatajući pacijente koji dolaze na elektivno, zakazano operativno liječenje oboljenja digestivnog trkta.</p> <p>Materijali i metode koji će biti upotrijebljeni u istraživanju su već dostupni u svakodnevnom kliničkom radu, te se redovno upotrebljavaju u ruinskoj praksi. Zaključujemo da je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.</p>
<p>Mišljenje i prijedlog komisije</p> <p>Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, javnog izlaganja kandidata i nakon diskusije, Komisija je dala pozitivnu ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata. Komisija je mišljenj da je predložena tema akutelna i da zadovoljava nivo doktorske disertacije, sa prepoznatljivim naučnim doprinosom, kao i da dr Ognjenka Šarenac ima potencijal za samostalan istraživački rad nakon što je plan istraživanja uspješno odbranila.</p> <p>Stoga, Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.</p>
<p>Prijedlog izmjene naslova</p> <p>Nije bili prijedloga za izmjenu naslova.</p>
<p>Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora</p> <p>Nije bilo prijedloga za promjenu mentora.</p>
<p>Planirana odbrana doktorske disertacije</p> <p>Druga polovina 2022. godine.</p>
<p>Izdvojeno mišljenje</p> <p>/</p>
<p>Napomena</p> <p>/</p>
<p>ZAKLJUČAK</p>

Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljene cilj i dokaže hipoteze	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof. dr Miodrag Radunović, Medicinski fakultet UCG, Klinički centar Crne Gore, Crna Gora		
Prof. dr Ranko Lazović, Medicinski fakultet UCG, Klinički centar Crne Gore, Crna Gora		
Prof. dr Ivan Palibrk, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Univerzitetski klinički centar Srbije, Srbija		
Prof. dr Ljubica Pejakov, Medicinski fakultet UCG, Klinički centar Crne Gore, Crna Gora		
Prof. dr Milica Martinović, Medicinski fakultet UCG, Crna Gora		
U Podgorici, 30.09.2021.	  DEKAN	

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof. dr Miodrag Radunović, predsjednik Komisije	/
Prof. dr Ranko Lazović, prvi mentor, član Komisije	/
Prof. dr Ivan Palibrk, drugi mentor, član Komisije	1. Kako vršite randomizaciju pacijenata i obezbjeđujete nepristrasnost anesteziologa koji vodi anesteziju kod bolesnika koji su uključeni u ovo istraživanje? 2. Da li ćete pratiti postoperativne komplikacije?
Prof. dr Ljubica Pejakov (član Komisije)	1. Koji biohemijski markeri su značajni u razlikovanju infekcije od inflamacije?
	2. Kako razlikovati prisustvo svijesti od bolne stimulacije u toku opšte opioidne anestezije?
	3. Koliki je uzorak pacijenata dovoljan za klinicku studiju?
	4. Šta je novina u ovom istraživanju i koji je klinički benefit?
Prof. dr Milica Martinović (član Komisije)	1. Na koji način se monitorizuje bol u obje grupe pacijenata?
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	

**PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE**

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Ognjenka Šarenac
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	8/07
Ime i prezime roditelja	Predrag Šarenac
Datum i mjesto rođenja	03.05.1979. Mostar, BiH
Adresa prebivališta	Radosava Burića b.b., Podgorica, Crna Gora
Telefon	+382 69 339 951
E-mail	ognjenka.sarenac@kccg.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	Diploma osnovne škole „Ivo Lola Ribar“, Mostar, BiH. 1998. završila Gimnaziju „Slobodan Škerović“ kao đak generacije. 2005. diplomirala na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore (prosječna ocjena 9.31). 2012. završila specijalizaciju iz Anesteziologije sa reanimatologijom sa najboljim odgovorom u generaciji na Medicinskom fakultetu u Beogradu (ocjena 10). 2014. godine prijavljena polazna istraživanja pred komisijom Medicinskog fakulteta UCG: „Odnos IAP i bubrežne funkcije kod kritično oboljelih“
Radno iskustvo	Od 2019. radi kao saradnik u nastavi na Katedri za Hirurgiju Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore. Od 2012. radi kao specijalista anesteziologije i reanimatologije u Kliničkom centru Crne Gore. Od 2007. saradnik u nastavi na Katedri Fiziologije (Medicinski fakultet UCG) pod rukovodstvom prof. dr Mare Drecun. Od 2005. ljekar Doma zdravlja Podgorica i Hitne medicinske pomoći Podgorica; nastavnik Fiziologije i Anatomije u srednjoj medicinskoj školi u Podgorici.

Popis radova	Kolinovic M, Sarenac O, Vujisic S. Neuroborreliosis - clinical differential diagnostic problem. Abstract book of 2nd Zagreb International Medical Summit for Medical Students and Young Doctors, Croatia 2002.
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Uticaj perioperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i postoperativnog bola kod velikih abdominalnih operacija
Na engleskom jeziku	The impact of perioperatively administered amino acids, lidocaine and magnesium on the reduction of systemic inflammatory response and postoperative pain associated with major abdominal surgery
Obrazloženje teme	
<p>Hirurški rad karakteriše lokalno oštećenje tkiva, prekid fizičkih barijera i izmjena fizioloških mehanizama homeostaze; što sveukupno predstavlja traumatsko dejstvo na organizam. Istraživanja na polju postoperativnog sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS – <i>eng. systemic inflammatory response syndrome</i>) teže redukciji postoperativnog mortaliteta i morbiditeta (posebno uključujući infektivna stanja kao posljedice imunodeficijencije), kao i što ranijem uspostavljanju homeostaze hirurškog pacijenta (1).</p> <p>Poznato je da su aminokiseline prekursori peptida i da imaju značajnu ulogu kod preoperativnog gladovanja u prevenciji kataboličkih procesa. Takođe, imaju regulatorno dejstvo na imuni sistem i specifično dinamsko djelovanje na termogenezu ukoliko se daju intraoperativno - smanjuju hipotemiju i acidozu, čime smanjuju postoperativne zahtjeve i potrošnju kiseonika, preveniraju nekontrolisano krvarenje (koje se javlja zbog disfunkcije trombocita i lezije endotela), smanjuju perioperativni morbiditet i mortalitet. Aminokiseline se razlažu u glukozu i glikogen procesom glikoneogeneze kao i u ketokiseline procesom ketogeneze, te mogu povećati nivo glikemije zajedno sa kortizolom čija je koncentracija visoka zbog perioperativnog stresa. Deaminacijom se dobija energija iz aminokiselina i oslobađa se toplota; a aktivnost simpatikusa se povećava kod gladovanja i hipotermije (2).</p> <p>Lidokain je lokalni anestetik koji blokadom voltazno zavisnog natrijumskog gejta i natrijumsko-kalijumske pumpe (za prenos akcionog potencijala) smanjuje postoperativni bol ukoliko se aplicira venski prije hirurške incizije; u dozi od 100mg iv. Smanjenjem lučenja neurotransmitera za bol, dovodi do redukcije transmisije bolnih impulsa tj. smanjene aktivacije postsinaptičke spojnice na receptorima bola. Kontinuirano dat lidokain u toku operativnog zahvata smanjuje stimulaciju adrenergičkog sistema i potrebu za opioidima (3). Sličan mehanizam dejstva ima i magnezijum. Lidokain i magnezijum stabilizuju membrane neurona i miocita, uključujući i prenos akcionog potencijala u vlaknima za bol, što rezultira smanjenjem bola (4).</p>	
Pregled istraživanja	
<p>Odgovor organizma na traumu, uključujući i hirurški zahvat, obuhvata oslobađanje inflamatornih medijatora (reaktanata akutne faze) i depresiju celularnog imuniteta. Brojni medijatori inflamacije (uključujući TNF-α (<i>eng. tumor necrosis factor- α</i>); IL-1 (interleukin-1); IL-2; IL-6 (koji dalje aktivira C-reaktivni protein (CRP) i prokalcitonin (PCT)); IL-12; GM-CSF (<i>eng. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>); metaboliti arahidonske kiseline; komponente komplementa, kalikrein-kinin sistem; histamin, tip 1 interferon) pokreću i pospješuju inflamatorni odgovor (5). Receptorski odgovor na hiruršku traumu se odvija dvostrukim putevima molekularnih obrazaca povezanih sa oštećenjem tkiva (DAMP – <i>eng. damage-associated</i></p>	

molecular patterns) i patogenima (PAMP – eng. *pathogen-associated molecular patterns*) (1). Monociti predstavljaju sponu između urođenog i stečenog imuniteta; produkcijom citokina, fagocitozom i prezentacijom antigena T-limfocitima. Kroz reagovanje na DAMP i PAMP; monociti migriraju u područje koje trpi traumu, diferenciraju se u makrofage i promoviraju inflamaciju i restituciju *ad integrum* (6). Velike abdominalne operacije su povezane sa hipotermijom usljed direktnog gubitka toplote zbog ekspozicije abdominalnog tkiva spoljašnjoj sredini; kao i zbog poremećene termoregulacije. Monociti koji su izloženi hipotermiji imaju otežanu ekspresiju površinskih HLA-DR (eng. *human leukocyte antigen – DR*) receptora, kao i smanjen klirens TNF (7).

Zapaljenski odgovor na ćelijskom nivou uključuje regulaciju receptorskih mehanizama, transkripcione i translacione promjene koje pospješuju inflamaciju. Vaskularni endotel karakteriše prelazak iz fiziološkog antikoagulantnog dejstva u prokoagulantno stanje (8). Istovremeno sa proinformativnim reakcijama, aktiviraju se antiinformativni sistemi objedinjeni u skraćenici CARS (eng. *compensatory anti-inflammatory response syndrome* – sindrom kompenzatornog antiinformativnog odgovora) (7).

SIRS se javlja u 16-89% hirurških pacijenata sa velikom abdominalnom operacijom (9,10). Ne postoji definitivni prediktivni biomarker koji bi, na osnovu stepena i obrasca informativnog odgovora na hiruršku traumu, ukazao na rizik od razvoja postoperativnih informativnih komplikacija. CRP, PCT i leukocitoza odražavaju akutno informativno stanje, bez predikcije razvoja SIRS-a (11). Kada je u pitanju detekcija infektivne pozadine SIRS; PCT je senzitivniji marker od CRP (12,13); te se nakon trećeg postoperativnog dana može koristiti kao marker infektivnog SIRS-a (i razlikovanje od neinfektivnog postoperativnog informativnog odgovora), u paleti sa IL-6 i jetrenim transaminazama. Navedeno je opisano u radu Durila i saradnika na 38 pacijenata sa resekcijom jednjaka. Od toga, 9 pacijenata je u postoperativnom toku dobilo septične komplikacije sa značajno većim nivoom aspartat- i alanin-aminotransferaze (AST, ALT), IL-6 i PCT u odnosu na operisane pacijente bez komplikacija (14).

Povišen IL-6 prvog postoperativnog dana predstavlja prediktor sepse među pacijentima sa resekcijom gastrointestinalnog tumora (15). Takođe, vrijednosti IL-6 su značajno veće kod pacijenata sa postoperativnim infektivnim komplikacijama, u usporedbi sa pacijentima koji pokazuju očekivan informativni odgovor bez komplikacija (16).

Postoperativni informativni odgovor je izraženiji kod pacijenata koji se preoperativno nalaze u stanju inflamacije; što je dokazano u radu de Buck van Overstraetena i saradnika na 112 pacijenata operisanih zbog Kronove bolesti. Postoperativne vrijednosti CRP u ovoj grupi pacijenata su bile 27% veće u odnosu na grupu pacijenata sa karcinomom kolona (kod kojih je rađena ista operacija tj. laparoskopska desna hemikolektomija). Autori smatraju da se uzrok intenzivnije postoperativne inflamacije kod pacijenata sa Kronovom bolešću nalazi u izraženijoj bakterijskoj translokaciji u mezenterijalne limfne čvorove (17).

Translokacija mikrobioma kolona i endotoksemija su predmet interesovanja brojnih istraživanja o postoperativnoj inflamaciji; budući da su pratioci velikih operativnih zahvata i traume. Bolke i saradnici su na uzorku od 25 pacijenata sa operacijama štitaste žlijezde i 52 pacijenta sa velikom abdominalnom operacijom dokazali da je u grupi sa velikom abdominalnom operacijom veća plazmatska koncentracija endotoksina; kao i niži kapacitet neutralizacije endotoksina; u usporedbi sa grupom sa operacijama štitaste žlijezde. Takođe, velike abdominalne operacije su bile praćene većim porastom IL-6 i CRP. Zaključak autora je da endotoksemija predstavlja najznačajniji faktor u pokretanju informativne kaskade nakon hirurške traume. U njihovoj studiji, uzorci krvi su uzimani u više navrata: preoperativno (neposredno nakon uvoda u anesteziju); nakon kožne incizije, nakon ekspozicije operativnog polja; nakon mobilizacije organa (a prije

otvaranja šupljeg organa), prije zatvaranja rane; 2h poslije operacije; 6h poslije operacije; kao i 1., 2., 3. i 5. postoperativnog dana. (18). Kirdak i saradnici su na eksperimentalnoj grupi pacova kod kojih su sprovedene abdominalne operacije (hepatektomija, splenektomija, gastrektomija, kolektomija i nefrektomija) pokazali da je porast IL-6 najveći neposredno postoperativno (6h nakon operacije), dok se nivo IL-6 postepeno smanjivao 24h i 48h nakon operacije (za sve vrste operacija uključenih u studiju izuzev hepatektomije, gdje je najveća koncentracija IL-6 zabilježena 24h nakon operacije). Vrijednost CRP je bila najveća nakon kolektomije, što autori objašnjavaju značajnom translokacijom flore kolona u toku operacije (19).

Savremena istraživanja su takođe usmjerena na detekciju uticaja medikamenata korištenih u anesteziji na perioperativni inflamatorni odgovor. Kvarnstrom i saradnici su sprovedli studiju na 50 pacijenata sa operacijom kolona zbog karcinoma ili inflamatorne bolesti (od čega je 25 pacijenata bilo podvrgnuto inhalacionoj anesteziji sa sevofluranom i fentanilom; dok je kod 25 pacijenata u pitanju bila totalna intravenska anestezija (TIVA) sa propofolom i remifentanilom). Sa ciljem ispitivanja aktivacije komponenti sistema komplementa; kao i oslobađanja pro- i antiinflamatornih citokina; uzorci krvi su uzimani preoperativno, 60 minuta nakon početka operacije, 30 minuta nakon završetka operacije i 24h postoperativno. Zabilježena je aktivacija C3a komponente sistema komplementa, proinflamatornih (IL-6 i IL-8) kao i antiinflamatornog (IL-10) citokina; bez značajne razlike između grupa pacijenata različitih po vrsti anestezije (20). Sličan zaključak su postigli Ihn i saradnici u studiji na pacijentkinjama sa histerektomijom, kod kojih je vrijednost IL-6 bila slična nakon TIVA ili inhalacione anestezije (21). Ke i saradnici su na grupi pacijenata sa klasičnom holecistektomijom opisali veću vrijednost IL-6 i TNF- α kod pacijenata sa inhalacionom anestezijom isofluranom, u usporedbi sa pacijenata sa TIVA (propofol i remifentanil). Takođe, vrijednost IL-10 je bila niža u grupi sa inhalacionom anestezijom. Autori smatraju da TIVA može imati antiinflamatorno dejstvo sa potencijalnim povoljnim kliničkim implikacijama u postoperativnom toku (22).

Bol se javlja prilikom oštećenja tkiva, dok stepen reakcije na bol varira i zasnovan je na individualnoj osnovi. Receptori za bol su slobodni nervni završeci; rasprostranjeni u površnim slojevima kože i unutrašnjim tkivima (perioštu, zidu arterija, zglobnim površinama, tentorijumu lobanje, visceralnim organima i dupljama). Polimodalne nociceptore aktiviraju medijatori zapaljenja (bradikinin, TNF- α , IL-1, serotonin, histamin, leukotrijeni, prostaglandini), H⁺ jon i K⁺ jon; adenzin, kao i CGRP (eng. calcitonin gene-related peptide).

Dvojni putevi za prenos bola (neospinotalamički i paleospinotalamički put) su zaduženi za prenos „brzog“ i „sporog“ bola. Glutamat je neurotransmiter koji se oslobađa u toku sprovođenja informacija putem „brzog“ bola, dok tu ulogu u putu „sporog“ bola igra supstanca P. Određeni djelovi mozga (retikularna formacija, talamus i cerebralni korteks) vrše percepciju bola. Kroz transdukciju i transmisiju signala bola, kao i njihovu percepciju i modulaciju, centralni nervni sistem prihvata i obrađuje informacije o bolu.

Paralelno sa putevima bola, centralni nervni sistem posjeduje i fiziološki sistem analgezije (kroz interakciju periakveduktalne sive mase mezencefalona, *nucleus raphe* u ponsu i jedara dorzalnih rogova kičmene moždine), čije neurotransmitere predstavljaju enkefalin i serotonin (2).

Magnezijum dokazano smanjuje rani postoperativni bol (koji se javlja u prva 4 sata nakon operacije); kao i bol nakon 24h; a postoje i navodi da smanjuje postoperativnu mučninu (23).

Takođe, potvrđena je manja potreba za opioidnim analgeticima nakon upotrebe magnezijuma (4). Pregled literature iz 2016. godine je pokazao da lidokain smanjuje bol u prva 4 postoperativna

sata, kao i 24h postoperativno, dok nije bilo značajnog efekta na bol nakon 48h od operacije. Ovaj analgetski efekat lidokaina je bio izražen u laparoscopskoj i otvorenoj abdominalnoj hirurgiji, dok nije primijećen značajan efekat kod pacijenata kojima su vršene intervencije iz domena drugih hirurških disciplina. Postoji ograničena količina dokaza da lidokain ubrzava oporavak gastrointestinalnih funkcija i smanjuje postoperativnu mučninu i povraćanje (24). Chandrasekaran i saradnici su dokazali termogeni efekat intraoperativne infuzije aminokiselinskih rastvora u grupi pacijenata sa velikim kolorektalnim operacijama (25); podudarno sa prethodnim zaključkom Selldena i saradnika (26). Imunomodulatorni efekat aminokiselina (u prvom redu glutamina i arginina korišten u sklopu imunonutricije) je posebno ispitan i dokazan kao blagotvoran kod pacijenata sa pankreatikoduodenektomijom (operacijom koja je, zbog opsega operativne traume, praćena velikim postoperativnim porastom lučenja IL-6). Glutamin služi kao donor azota u procesu oporavka, suportivni faktor dejstva GALT (eng. gut-associated lymphoid tissue: limfno tkivo digestivnog trakta); dok arginin suzbija prekomjerno lučenje IL-1; IL-6, IL-18 i TNF- α (27).

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Odrediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora povezanog sa abdominalnim operacijama u obje grupe pacijenata (grupa pacijenata sa konvencionalnom anestezijom i grupa pacijenata koja će perioperativno primiti lidokain, aminokiselinski rastvor i magnezijum)
2. Uporediti stepen i obrazac inflamatornog odgovora u obje grupe pacijenata
3. Porediti postoperativne komplikacije između ove dvije grupe bolesnika
4. Uporediti stepen postoperativnog bola u obje grupe pacijenata

Hipoteze:

1. Perioperativna upotreba lidokaina, aminokiselinskog rastvora i magnezijuma dovodi do smanjenog porasta inflamatornih parametara povezanog sa abdominalnim operacijama.
2. Perioperativna primena rastvora lidokaina, aminokiselina i magnezijuma vodi ka smanjenju postoperativnih komplikacija, kao posljedica smanjenog inflamatornog odgovora
3. Perioperativna upotreba rastvora lidokaina, aminokiselina i magnezijuma smanjuje postoperativni bol.

Materijali, metode i plan istraživanja

Definisanje populacije i mjesto ispitivanja:

Istraživanje će biti sprovedeno na sljedećoj populaciji (u dvije grupe po 50 pacijenata):

- bolesnici starosti 35-75 godina; oba pola; kojima se vrši elektivna abdominalna operacija u Kliničkom centru Crne Gore na želucu, tankom i debelom crijevu.
- u studiju neće biti uključeni bolesnici sa sljedećim preoperativnim ili postoperativnim stanjima / oboljenjima (zbog moguće izmjene inflamatornog odgovora organizma na hirurgiju tj. traumatu):
 1. pridružena maligna oboljenja (osim malignog oboljenja digestivne cijevi zbog kojeg se vrši operacija)
 2. autoimuna oboljenja ili oboljenja karakterisana urođenom/stečenom imunodeficijencijom
 3. prethodna ili trenutna upotreba imunomodulatorne terapije
 4. hitna hirurška stanja (zbog inicijalno izmijenjenih parametara inflamacije)
 5. postoperativne komplikacije koje se karakterišu izmjenom inflamatornog odgovora (uključujući i infektivne komplikacije, dehiscenciju anastomoze itd.)

6. ranije alergijske reakcije na neku od supstanci koje će biti korištene u istraživanju.

Vrste abdominalnih operacija koje će biti uključene u studiju obuhvataju operacije iz opsega resekcije dijela digestivne cijevi sa formiranjem anastomoze: totalna/subtotalna gastrektomija; resekcija tankog crijeva sa anastomozom; desna, proširena desna i lijeva hemikolektomija / subtotalna i totalna kolektomija sa anastomozom; prednja visoka i prednja niska resekcija rektuma sa anastomozom (uključujući transekciju mezorektuma ili totalnu mezorektalnu eksciziju).

U pitanju je prospektivno, randomizovano i dvostruko slijepo istraživanje na dvije grupe pacijenata: Grupa 1 - kontrolna (u kojoj će se sprovoditi konvencionalne, standardne anesteziološke procedure) i Grupa 2 - interventna (u kojoj će pored standardnih anestezioloških procedura perioperativno biti primijenjeni rastvori lidokaina, magnezijuma i aminokiselina).

Svi pacijenti kod kojih je indikovano operativno liječenje će biti pregledani od strane anesteziologa preoperativno (kao što je i standardna klinička praksa). Režim preoperativne pripreme će uključivati, po protokolu standardne prakse:

- Rehidraciju i uspostavljanje elektrolitskog balansa
- Cirkulatornu stabilizaciju
- Režim gladovanja po ASA (eng. American Society of Anaesthesiologists – Američko udruženje anesteziologa) protokolu za preoperativno gladovanje
- Ordiniranje gastroprotektiva i sedativa oralno 6 h prije operacije
- Venska i muskularna premedikacija benzodiazepinom neće biti sprovedena.
- Svakom pacijentu ordiniranje niskomolekularnog heparina 12h prije operacije (enoksaparin ili dalteparin u dozi usklađenoj sa tjelesnom masom i komorbiditetima) i prevenciju duboke venske tromboze

Uvod u opštu anesteziju i njeno održavanje u obje grupe bolesnika je intravenski uz prethodnu oksigenaciju 100% kiseonikom; ordiniranjem propofola (2-2.5 mg/kg TM); fentanila (5 mcg/kg TM) i cisatracurijuma (0.2 mcg/kg TM). Disajni put se obezbjeđuje endotrahealnim tubusom sa cuff-om. Plasira se nazogastrična sonda i kod svih pacijenata se kanulira unutrašnja jugularna vena (v. jugularis interna) ili potključna vena (v. subclavia) za aplikaciju medikamenata, mjerenje i praćenje trenda centralnog venskog pritiska. Upotrebljava se invazivni monitoring centralnog venskog pritiska i arterijskog pritiska; a po potrebi mjere se i pritisci u plućnim arterijama, u desnom i u lijevom srcu. Tjelesna temperatura se mjeri putem nazofaringealne temperaturne sonde. Prati se satna diureza.

Kod pacijenata kod kojih se očekuju velike izmjene cirkulatornog volumena, plasira se i visokoprotčni sistem preko koga je moguće plasirati Swan-Ganz kateter za hemodinamska mjerenja. Mehanička ventilacija bolesnika se kontroliše pritiskom, a vrijednost CO₂ u ekspiratornom vazduhu se održava u granicama normokapije (aparatus za anesteziju koji se standardno upotrebljava u Kliničkom centru Crne Gore je Primus (Draeger)). Održavanje anestezije sprovodni se hipnotskim volum koncentracijama sevoflurana, dok je anestezija prvenstveno opioidna. Relaksacija se održava bolusnim infuzijama relaksanta cisatracurijuma koji se razlaže putem plazma esteraza i spada u grupu relaksanata sa kratkim dejstvom. Na buđenju se vrši reverzija neuromuskularnog bloka i ordinira se analgetik (morfijum). Svi pacijenti u postoperativnom toku dobijaju antimikrobnu terapiju; uz profilaksu 60min prije hirurške incizije. U toku operativnog zahvata; nadoknada tečnosti, elektrolita, krvi i krvnih derivata vrši se empirijski na osnovu praćenja hemodinamskih parametara, diureze, promjene vrijednosti ekspiratornog CO₂, pojave otoka crijeva i sufuzija konjunktive. Takođe, prate se vidljivi gubici (aspirator, hirurške gaze, uklonjeni preparat, diureza), a pretpostavljaju se i nevidljivi gubici (evaporacija, gubitak u treći prostor).

Procjena dubine opšte anestezije biće vršena monitoringom bispektralnog indeksa (BIS), sa održavanjem vrijednosti u rasponu od 40 do 60.

Svi pacijenti (u obje grupe) postoperativno dobijaju istu analgetsku i antiemetsku terapiju

(300mg tramadola, 5g metamizol-natrijuma i 3mg ondansetrona i.v. za 24h). Na osnovu kliničke slike pacijenta i njegove subjektivne procjene bola u prvih 48h dodavaće se bolus doza od 2mg morfijuma i.v. (u slučaju pojave bola snažnijeg od NRS > 5 (numerička rejting skala 0-10). Svi pacijenti će postoperativno 2h biti na CPAP uređaju (eng. continuous positive airway pressure) 2h zbog prevencije posterobazalnih plućnih atelektaza. Inicijalna mobilizacija pacijenata će biti sprovedena 6-8 h postoperativno.

U drugoj grupi pacijenata (interventna), pored konvencionalnog načina vođenja anestezije, aplicira se lidokain 2% u dozi 100mg intravenski u 100ml 0.9%NaCl prije hirurške incizije, a potom 300mg u 300ml 0.9%NaCl. Sve vrijeme trajanja operativnog zahvata prosječna brzina infuzije je 250ml/h. Maksimalna doza lidokaina ne smije biti veća od 300mg/h (brzina kontinuirane infuzije 1-4mg/min).

Pored lidokaina daje se infuzija magnezijum-sulfata 1%, (2gr u 100 ml 0.9%NaCl), tokom 20 minuta prije uvida u anesteziju.

10%-tni rastvor aminokiselina Aminosol® (proizvođač Hemomont d.o.o. Podgorica, Crna Gora) se daje intravenski, centralnim venskim kateterom, poslije uvida u anesteziju (500ml); maksimalnom brzinom 250ml/h, sve vrijeme trajanja operacije (maksimalna doza iznosi 2gr aminokiselina / kg TM).

(Aminosol® predstavlja preformirani rastvor sljedećih aminokiselina: izoleucin, leucin, valin, lizin, metionin, treonin, fenilalanin, alanin, arginin, glicin, histidin, prolin, serin, tirozin, taurin, triptofan) (28)

Proces randomizacije:

Prije početka studije biće pripremljeno 50 listića označenih kao „Grupa 1“ i 50 listića označenih kao „Grupa 2“. Jutro prije intervencije ljekar na odjeljenju izvlači listić za tog pacijenta i predaje ga anestezičaru koji treba da pripremi rastvore sa lijekovima (na taj način anesteziolog-istraživač koji vodi anesteziju bolesniku ne zna kojoj grupi pripada bolesnik).

Anestezičar priprema sljedeće rastvore sa lijekovima:

Za Grupu 1 (kontrolnu grupu):

- 100 ml 0.9% NaCl bez lidokaina (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija I rastvor“
- 300 ml 0.9% NaCl bez lidokaina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija III rastvor“
- 100 ml 0.9% NaCl bez magnezijuma (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija II rastvor“
- 500 ml 0.9% NaCl rastvor bez aminokiselina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija IV rastvor“

Za Grupu 2 (interventnu grupu):

- 100 ml 0.9% NaCl sa 100 mg lidokaina (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija I rastvor“
- 300 ml 0.9% NaCl sa 300 mg lidokaina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija III rastvor“
- 100 ml 0.9% NaCl sa magnezijum-sulfata 1% 2gr (koji dobija prije intervencije) – rastvor obilježen „Studija II rastvor“
- 500 ml 10% aminokiselina (koji dobija tokom intervencije 250 ml/h) – rastvor obilježen „Studija IV rastvor“

Na osnovu izvučenog listić za pacijenta (koji je dobio od strane ljekara na odjeljenju); anestezičar koji priprema lijekove daje odgovarajuće rastvore anestezičaru u sali (koji aplicira rastvore sa lijekovima bolesniku) prema protokolu.

Na taj način, anesteziolog (koji u sali vodi anesteziju bolesniku) i anestezičar u sali (koji aplicira rastvore sa lijekovima), kao ni istraživač, ne znaju kojoj grupi pripada pacijent.

U slučaju komplikacija i neželjenih događaja može se otkriti kojoj grupi pripada bolesnik. Tada se

taj bolesnik isključuje iz istraživanja.

Ispitivanje za potrebe istraživanja podrazumijeva sljedeće:

1. Inicijalno prikupljanje podataka (pol, godina rođenja, tjelesna masa, tjelesna visina, pridružena oboljenja i stanja, oboljenje kao indikacija za operativni tretman, planirana vrsta operacije, ASA skor; vrijednost laboratorijskih inflamatornih parametara jutro prije operacije – broj leukocita, neutrofila, limfocita, trombocita, fibrinogen, CRP, IL-6, prokalcitonin)
2. Intraoperativni parametri (mjereno na samom uvodu u anesteziju prije hirurške incizije, a zatim ponovo neposredno nakon vađenja preparata, kao i na kraju operacije):
 - arterijski pritisak, centralni venski pritisak, end-tidal CO2 monitoring, diureza, BIS; arterijske gasne i miješane venske gasne analize.
 - dužina trajanja operacije,
 - temperatura u sali i tjelesna temperatura pacijenta (mjerene u više navrata: na uvodu u anesteziju prije hir. incizije; na svakih 1h; po uklanjanju preparata; na kraju intervencije)
 - količina opioidnog analgetika koji je ordiniran po satu u toku operacije
3. Postoperativni parametri mjereni 2h postoperativno; 6h postoperativno; kao i prvog, drugog, trećeg i petog postoperativnog dana – svakog navedenog dana u 6h ujutru):
 - broj leukocita, neutrofila, limfocita
 - broj trombocita
 - fibrinogen
 - CRP
 - prokalcitonin
 - IL-6
 - hepatogram (AST, ALT, gama – glutamil transferaza, alkalna fosfataza, ukupni i konjugovani bilirubin)
 - tjelesna temperatura
 - skala bola prije dnevne analgetske terapije: NRS (numerička rejting skala 0-10), VAS (vizuelna analogna skala),
 - pojava gasova, pojava stolice
 - biće zabilježena pojava i sljedećih komplikacija: kongitivna disfunkcija (mjerena uz pomoć standardizovanog testa MMSE – eng. mini-mental state examination) , plućne komplikacije, kardiovaskularne, tromboembolijske komplikacije, infekcije kao i hirurške komplikacije (koristiće se Clavien – Dindo Classification postoperativnih hirurških komplikacija)²⁹ .

Za planirano istraživanje, ispitivanje učestalosti, poređenja učestalosti, kao i povezanosti, biće korišćene sljedeće statističke metode:

- metode deskriptivne statistike: aritmetička sredina sa standardnom devijacijom, medijana
- Studentov t-test; ANOVA; Pearsonov hi kvadrat test; Fišerov test; neparametrijski Mann-Whitney U test; ROC krivulja; logistička regresija.

Svaki bolesnik prije ulaska u ispitivanje potpisaće Informisani pristanak o dobrovoljnom učešću u ispitivanju, a kompletna studija će biti započeta tek nakon odobrenja od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore.

Očekivani naučni doprinos

Očekivani naučni doprinos

Rezultati ovog istraživanja mogu povećati bazični kvantum znanja o fiziološkom postoperativnom inflamatornom odgovoru nakon velikih abdominalnih operacija; kao i o uticaju aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na postoperativni inflamatorni odgovor i bol.

Savremena istraživanja usmjerena na kontrolu postoperativnog inflamatornog odgovora

razmatraju potencijalne intervencije u receptorskom odgovoru na PAMP i DAMP. Budući da izražen inflamatorni odgovor može biti razlog povećanog morbiditeta i mortaliteta; intenzivno se istražuju potencijalni biomarkeri – prediktori inflamatornih i infektivnih postoperativnih komplikacija. Takođe, savremena istraživanja su usmjerena ka smanjenju inflamatornog odgovora.

Istraživanje prezentovano ovdje može prikazati efekte intraoperativno datih aminokiselina, lidokaina i magnezijuma na inflamatorni odgovor sa ciljem njihove šire terapijske upotrebe i sljedstvenim snižavanjem stope inflamatornih i infektivnih komplikacija (uključujući i nozokomijalne infekcije).

Novim saznanjima u ovoj oblasti možemo proširiti mogućnosti modifikacije perioperativnog inflamatornog odgovora; kao i identifikovati prediktivni uticaj inflamatornih parametara dostupnih u standardnoj praksi na razvoj perioperativnog SIRS-a.

Spisak objavljenih radova kandidata

Kolinovic M, Sarenac O, Vujisic S. Neuroborreliosis - clinical differential diagnostic problem. Abstract book of 2nd Zagreb International Medical Summit for Medical Students and Young Doctors, Croatia 2002

Popis literature

1. Alazawi W et al. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg* 2016; 264(1): 73-80
2. Hall, JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2019
3. Gropper M et al. Miller's Anaesthesia. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2019.
4. Mitra et al. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22(5):35
5. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004; 10:201–222
6. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:139–162
7. Buttenschoen K et al. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(3):259-67.
8. Brunicaudi CF et al. Shwartz's Principles of Surgery. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
9. Bown MJ et al. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2003; 37:600–606.
10. Kelly KJ et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:250–259.
11. Oberhofer D et al. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J* 2012; 53:612–619.
12. Novotny A et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007; 194:35–39.
13. Tschakowsky K et al. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26:54–64.

14. Durila M et al. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). *BMC Anesthesiol* 2012; 12:12.
15. Mokart D et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94:767–773.
16. Rettig TC et al. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg* 2015; 263(6): 1207-12.
17. de Buck van Overstraeten A et al. Postoperative Inflammatory Response in Crohn's Patients: A Comparative Study. *J Crohns Colitis* 2015; 9(12):1127-31.
18. Bolke E et al. Inflammatory response during abdominal and thyroid surgery: a prospective clinical trial on mediator release. *Shock* 2001; 16(5):334-339.
19. Kirdak T et al. Inflammatory response markers in rats undergoing abdominal surgical procedures. *Ann Gastroenterol*. 2020; 33:528-535.
20. Kvarnström AL et al. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand J Immunol* 2012; 75(5): 510-6.
21. Ihn CH et al. Comparison of stress hormone response, interleukin-6 and anaesthetic characteristics of two anaesthetic techniques: volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl. *J Int Med Res* 2009; 37(6):1760-71.
22. Ke JJ et al. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36(1):74-8.
23. De Oliveira GS Jr et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119(1):178–90.
24. Weibel S et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016; 116(6):770-83.
25. Chandrasekaran et al. Nutrient induced thermogenesis during major colorectal excision-- a pilot study. *Colorectal Dis* 2005; 7(1):74-8.
26. Sellden et al. Augmented thermic effect of amino acids under general anaesthesia: a mechanism useful for prevention of anaesthesia-induced hypothermia. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86(5):611-8.
27. Jablonska et al. The Role of Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Nutrients* 2020; 12:2547.
28. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Aminosol® 10%, rastvor za infuziju – UPUTSTVO ZA LEK. 2013. Dostupno online na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-6290-12-001.pdf>.
29. Katayama H, Kurokawa Y, Nakamura K, Ito H, Kanemitsu Y, Masuda N, Tsubosa Y, Satoh T, Yokomizo A, Fukuda H, Sasako M. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today*. 2016 Jun;46(6):668-85. doi: 10.1007/s00595-015-1236-x.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/TH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Ranko Lazović	<i>Ranko Lazović</i>
Drugi mentor	Prof.dr Ivan Palibrk	<i>Prof. dr Ivan Palibrk</i>
Doktorand	Dr Ognjenka Šarenac	<i>Ognjenka Šarenac</i>
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
U Podgorici, 30.09.2021.		
		Ime i prezime doktoranda <i>Ognjenka Šarenac</i>