

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Dr Ana D. Cvetković**

**Postizanje hemodinamske stabilnosti  
infuzionim rastvorima ciljanom  
nadoknadom tečnosti u kolorektalnoj  
hirurgiji**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2018. god**

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

**Dr Ana D. Cvetković**

**Hemodynamic stability achievement with  
infusion solutions by application of goal  
directed fluid therapy in colorectal surgery**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2018.**

**Mentor doktorske disertacije:**

*Prof. dr Nevena Kalezić, Centar za anesteziologiju i reanimatologiju , Klinički centar Srbije*

**Komentor doktorske disertacije:**

*Prof. dr Biljana Miličić, Stomatološki fakultet u Beogradu*

**Članovi komisije:**

*Prof. dr Branislava Ivanović, predsednik komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Klinika za kardiologiju Kliničkog centra Srbije*

*Prof. dr Dušica Simić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Služba anesteziologije sa reanimatologijom i hirurške intenzivne terapije Univerzitetske dečije klinike, Beograd*

*Doc. dr Tatjana Vulović, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, Služba za anesteziju i reanimaciju Kliničkog centra Kragujevac*

*Izuzetna mi je čast i zadovoljstvo da se najiskrenije zahvalim:*

***Mentoru Prof. dr Neveni Kalezić** na podršci, razumevanju, pomoći i savetima tokom izrade ovog rada.*

***Komentoru, Prof dr Biljani Miličić** na dragocenoj pomoći i sugestijama prilikom statističke obrade podataka.*

***Članovima komisije** na ukazanom poverenju.*

***Mojim dragim kolegama** na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, na strpljenju i razumevanju.*

***Svojoj porodici** na bezgraničnoj ljubavi, podršci, razumevanju i veri u moj uspeh.*

*Mojim roditeljima, supргу i sinovima Dušanu i Luki*

# **Postizanje hemodinamske stabilnosti infuzionim rastvorima ciljanom nadoknadom tečnosti u kolorektalnoj hirurgiji**

## **Sažetak**

**Uvod:** Ciljevi istraživanja su procena uticaj primene kristaloidnih rastvora ili kombinacije koloidnih i kristaloidnih rastvora i njihovih volumena na vrednosti udarnog i minutnog volumena srca tokom kolorektalne operacija kao i utvrđivanje razlika u: količini neophodne tečnosti, vremenu do uspostavljanja intraoperativne hemodinamske stabilnosti, bilansu tečnosti, učestalosti primene vazopresora i inotropa, pojavi komplikacija, ukupnoj dužini hospitalizacije u ispitivanoj grupi.

**Metodologija:** Ova randomizovana prospektivna studija obuhvata 80 pacijenata koji su se podvrgli elektivnoj hirurgiji zbog kolorektalnog karcinoma, na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije. U kontrolnoj grupi koja je primala kristaloidni rastvor i u ispitivanoj grupi, koja je primala kombinaciju koloida i kristaloida, nadoknada je vršena hemodinamskim algoritmom. Merene su hemodinamske varijable i praćene su komplikacije i dužina boravka u bolnici.

**Rezultati:** Pacijenti obe grupe bili su homogeni po osnovnim osobinama i pretećim oboljenjima. U kristaloidno-koloidnoj grupi postignute su više vrednosti udarnog volumena srca nakon sat vremena, do kraja operacije i nakon 24 sata. Vrednost minutnog volumena srca bila je značajno veća u ovoj grupi na kraju anestezije. Komplikacije su bile učestalije u kristaloidnoj grupi.

**Zaključak:** Kombinacija rastvora daje veće vrednosti udarnog i minutnog volumena srca, brži oporavak i kraći ostanak u bolnici

**Ključne reči:** Kristaloidi, koloidi, ciljana nadoknada tečnosti, kolorektalna hirurgija, udarni volumen srca, minutni volumen srca

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Anesteziologija sa reanimatologijom

# **Hemodynamic stability achievement by application of goal directed fluid therapy with different infusion solutions in colorectal surgery**

## **Abstract**

**Background:** Study aim is to estimate impact of crystalloids or colloids and crystalloids and their volumes on stroke volume and cardiac output during colorectal surgery and to estimate difference in volumes of these solutions, time till achieved hemodynamic stability, fluid balance, incidence of vasoactive drugs use, appearance of complications, duration of hospital stay.

**Methods:** This is a randomized prospective study with 80 patients who underwent elective colorectal surgery on Clinic for oncological surgery of Institute for oncology and radiology of Serbia. In a control group, patients who received crystalloids and in the research group, patients who received colloids and crystalloids, we used hemodynamic algorithm for goal-directed fluid therapy. We measured hemodynamic variables such as stroke volume, cardiac output, cardiac index, mean arterial pressure, oxygen delivery. We recorded complications and duration of hospitalization.

**Results:** Patients in both groups were homogenous according to baseline characteristics and comorbidity. Crystalloid-colloid group achieved higher values of stroke volume one hour from anesthesia induction till the end of surgery, and after 24 hours. Also values of stroke volume and cardiac output were higher after 24 hours. Incidence of complications were higher in crystalloid group according to Clavien-Dindo classification and also these patients had a longer period of hospitalisation. Both groups had a good hemodynamics.

**Conclusion:** Combination of solutions provide higher values of stroke volume and cardiac output, faster postoperative recovery and faster hospital discharge.

**Key words:** Crystalloids, colloids, goal-directed therapy, colorectal surgery, stroke volume, cardiac output

**Academic Expertise:** Medicine

**Domain Academic Expertise:** Anesthesiology and reanimatology

## SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Fiziologija hemodinamike.....	6
1.2	Specifičnosti splahnjične cirkulacije.....	10
1.3	Faktori koji utiču na hemodinamske promene kod hirurških pacijenata .....	13
1.4	Monitoring hemodinamike.....	24
1.4.1	Upotreba monitora u proceni postojanja odgovora na terapiju tečnostima (Fluid responsiveness).....	26
1.5	Ciljana nadoknada tečnosti (Goal-Directed Fluid Therapy) .....	26
1.6	Infuzioni rastvori .....	29
1.6.1	Kristaloidni rastvori.....	29
1.6.2	Koloidni rastvori .....	30
1.6.3	Kombinovana primena kristaloidnih i koloidnih rastvora.....	31
1.7	Perioperativna nadoknada tečnosti.....	31
1.8	Specifičnosti kolorektalnog karcinoma.....	33
1.9	Specifičnosti kolorektalne hirurgije .....	34
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	35
3	MATERIJAL I METODE .....	36
3.1	Tip studije, mesto i vreme istraživanja .....	36
3.2	Pacijenti.....	36
3.3	Preoperativna priprema i anestezija .....	37
3.4	Hemodinamski algoritam: .....	38
3.5	Merenja .....	39
3.6	Praćenje komplikacija i postoperativnog oporavka .....	40
3.7	Statistička obrada podataka.....	43
4	REZULTATI.....	45
4.1	Demografske karakteristike pacijenata .....	45
4.2	Hirurgija i preoperativna terapija .....	48
4.3	Hemodinamske varijable po grupama.....	49
4.4	Laboratorijske varijable .....	57
4.5	Volumeni infuzionih rastvora, krvi i krvnih derivata i bilansi tečnosti po grupama.....	59
4.6	Primena vazoaktivnih lekova .....	62
4.7	Intrahospitalne komplikacije .....	63
4.8	Karakteristike postoperativnog oporavka .....	65



5	DISKUSIJA .....	69
6	ZAKLJUČCI.....	78
7	REFERENCE.....	79

## 1 UVOD

Hemodinamska stabilnost tokom operacije je osnova za uspešno lečenje bolesnika i manji broj komplikacija u operativnom i postoperativnom periodu (1-3).

Hemodinamika je deo fiziologije kardiovaskularnog sistema i odnosi se na snagu i sposobnost srčanog mišića da obezbedi dovoljnu cirkulaciju krvi, odnosno protok krvi kroz tkiva, transport hranljivih materija i eliminaciju štetnih (4). Dovoljan protok krvi je osnovni uslov za snabdevanje tkiva kiseonikom. Dobra cirkulacija krvi je sinonim za zdrav kardiovaskularni sistem, bolji oporavak hirurških pacijenata, duže preživljavanje i dobar kvalitet života u postoperativnom periodu.

Jedan od osnovnih principa održavanja dobre hemodinamike je terapija tečnostima odnosno infuzionim rastvorima. Još 1832 godine prve infuzione kristaloidne rastvore opisao je Robert Lewins tokom pandemije kolere. Lewins je uočio da je potrebna količina slanog rastvora koju treba dati pacijentu jednaka količini izgubljenog seruma. I posle 200 godina ova observacija Lewinsa je ostala nepromenjena (5). Nadoknada tečnosti u modernoj eri je napredovala kada je Alexis Hartman modifikovala fiziološki slani rastvor, koji je stvorio Sidney Ringer 1885 godine, a novonastali rastvor uspešno je poslužio za rehidraciju dece sa gastroenteritisom (6).

Sa proizvodnjom frakcija krvi 1941 godine, pojavljuju se prvi prirodni koloidni rastvori, humani albumin, koji su se po prvi put iskoristili u velikim količinama za reanimaciju pacijenata koji su zadobili velike opekotine tokom napada na Perl Harbur iste godine.

Iako je od 1832 godine intenzivna upotreba kristaloida trajala narednih 70 godina, primećeno je da se kristaloidi kratko zadržavaju u krvotoku, što je bilo razlog da se proizvedu rastvori sa dužim dejstvom u cirkulaciji (7). Tokom drugog svetskog rata nastali su želatini kao potpuna supstitucija plazme. Rastvori hidroksietil skroba (Hydroxyethyl Starch, HES) kao sintetski koloidi, uvedeni su u kliničku praksu 1970 godine sa idejom da se produži vreme ekspanzije volumena plazme više nego što su to mogli da obezbede albumini. Od 1980 godine potrošnja koloida postaje značajno veća

zbog verovanja da je nadoknada tečnosti sa koloidima bolja, sigurnija i isplativija u odnosu na kvalitet i isplativost primene albumina ili krvi (8). 1985 godine je bilo predloženo rutinsko ukidanje kristaloida (9) nakon čega je u narednih 13 godina usledilo publikovanje čitavog niza sistemskih pregleda i meta analiza koji su ukazivali na moguća štetna dejstva koloida (10, 11). Kao odgovor na ove publikacije 2004 objavljena je velika randomizovana klinička studija, SAFE studija, na 7000 kritično obolelih pacijenata, koja je pokazala da je upotreba albumina bezbedna (12). Iako se potrošnja albumina i posle ove studije smanjivala, potrošnja sintetičkih koloida je sve više rasla. CHEST studija iz 2012 godine, pokazala je da upotreba koloida ne daje nikakve kliničke benefite (13). Kao odgovor na CHEST studiju 2013 godine je objavljena CRISTAL studija koja ukazuje na koristi od upotrebe koloida (14). Obe vrste rastvora se primenjuju u svakodnevnom radu a kontroverze oko njihove upotrebe i dalje postoje.

Terapija tečnostima je integralni deo lečenja pacijenata i održavanja dobre hemodinamske stabilnosti u perioperativnom periodu. Ciljevi infuzione terapije su održavanje hidro-elektrolitnog balansa, nutricija i adekvatna nadoknada volumena, odgovarajuća perfuzija tkiva i organa u skladu sa metaboličkim potrebama (15).

Operacije kolo-rektalnog karcinoma, koje se sastoje u velikim resekcijama creva, nose rizik perioperativnih komplikacija (16). Većina pacijenata sa kolo-rektalnim karcinomom su starije osobe sa komorbiditetima, sa pratećim lokalnim i sistemskim efektima kolorektalne bolesti i smanjenim kapacitetom kardiovaskularnog sistema nakon hemioterapija. Ovako vulnerabilna populacija pacijenata može razviti značajnu hemodinamsku nestabilnost tokom operacije i u postoperativnom periodu.

Starija životna dob, brojni komorbiditeti, velike i hitne operacije predstavljaju faktore rizika za veći morbiditet i mortalitet (17,18). Svi ovi faktori rizika, najčešće su prisutni kod pacijenata sa malignom bolešću, koji se podvrgavaju kolorektalnoj hirurgiji. Loša hemodinamika i narušena kardiovaskularna funkcija mogu biti uzrok brojnih postoperativnih komplikacija i duže hospitalizacije pacijenata (19,20). Svake godine u svetu više od 10 miliona pacijenata ima velike kardiološke komplikacije u

prvih trideset dana nakon nesrčane hirurgije (21,22). Gastrointestinalne disfunkcije su vrlo česte postoperativne komplikacije nakon velikih operacija i udružene sa dužom hospitalizacijom kod 50% pacijenata (23).

Upravljanje faktorima koji određuju cirkulaciju krvi - "hemodinamiku", i održavanje njene stabilnosti predstavlja jedan od osnovnih zadatataka anesteziologa u perioerativnom periodu. Osetljive na promene pod dejstvom brojnih patofizioloških, farmakoloških i mehaničkih insulta, hemodinamske varijable zahtevaju pouzdan monitoring i korigovanje.

Najznačajnije hemodinamske varijable koje detreminišu funkciju kardiovaskularnog sistema i čine osnovu hemodinamske stabilnosti, predstavljaju udarni volumen srca (UMV) i minutni volumen srca (MVS). UVS je volumen krvi koje srce izbacuje u sistoli a MVS je volumen krvi koji srce izbacuje u jednom minutu. MVS zavisi od kontraktilnosti miokarda i volumena cirkulišuće krvi. Volumen cirkulišuće krvi zavisi od ukupnog volumena krvi u telu i stepena vazokonstrikcije krvnih sudova (24). Održavanje stabilne hemodinamike sastoji se u pravovremenom i dovoljnom davanju infuzionih rastvora. Intravenska terapija tečnostima je osnova u lečenju i očuvanju cirkulatornog volumena krvi, adekvatnog priliva krvi u srce i tkivne perfuzije, ali ponekad zahteva i dodatnu farmakoterapiju. Zato, kada je indikovano podrazumeva i primenu inotropnih lekova u cilju povećanja kontraktilnosti miokarda ili davanja vazoaaktivnih lekova u cilju povećanja stepena vazokonstrikcije.

Terapija tečnostima je obično prva linija hemodinamske potpore u anesteziji, jer smanjenje efektivnog cirkulatornog volumena često prati sam uvod u anesteziju i hiruršku traumu. Neadekvatnom infuzionom terapijom nastaju patofiziološki poremećaji. Uzrok loše cirkulacije i perfuzije tkiva je neodgovarajuća vrsta i volumen date tečnosti. To se klinički ispoljava kao opterećenje tečnostima usled prevelike nadoknade ili kao hipovolemija usled nedovoljne nadoknade tečnosti.

Usled hipervolemije ili opterećenja tečnostima nastaje ekstrasvazacija tečnosti i intersticijalni edem a može nastupiti i srčano popuštanje. Intersticijalni edem i lokalna

inflamacija koja nastaje na podlozi edema tkiva narušava regeneraciju kolagena i zbog toga remeti zarastanje tkiva čime se povećava rizik postoperativnih infekcija rana i popuštanja anastomoza (25).

Ukoliko je nadoknada tečnosti nedovoljna može se razviti hipovolemija i hipotenzija. Prikrivena hipovolemija tokom operacije je mnogo teža za dijagnostikovanje i mnogo je češća nego što se misli. Uprkos preoperativnom unosu tečnosti i izbegavanju mehaničkog čišćenja creva, većina pacijenata preoperativno ima izvestan stepen deficita tečnosti. Vazodilatacija tokom anestezije kao uzrok relativne hipovolemije ili apsolutna hipovolemija usled krvarenja i prelaska tečnosti u drugi prostor mogu narušiti balans između dopremanja i potrošnje kiseonika. Ovakva stanja prati pad u srednjem arterijskom pritisku (SAP), UVS i MVS. Zbog hipotenzije ili okultne hipovolemije, koje se mogu desiti pri velikim operacijama, nastaje redukcija splanhnična perfuzije i oksigenacije (26-29). Hipoperfuzija splanhnične regije praćena je smanjenom potrošnjom kiseonika u perioperativnom periodu (30). Splanhnična regija je zbog toga veoma osetljiva na stanja hipovolemije kao i značajna smanjenja MVS. Jedan od osnovnih terapijskih ciljeva u perioperativnom periodu, kao i kod kritično obolelih pacijenata, je povećanje sistemskog protoka krvi, čime se povećava i splanhnični protok krvi (31-33). Narušena mikrocirkulacija u crevnoj sluznici, koja nastaje u oba slučaja neadekvatne nadoknade tečnosti, i smanjeno dopremanje kiseonika uzrok su ishemije, lošeg zarastanja anastomoza, sporijeg vraćanje crevne peristaltike i sporijeg prelaska na per-oralnu ishranu. Hirurška trauma je dodatni uzrok povećanih kardio-respiratornih i metaboličkih zahteva što za posledicu ima promene u tkivnoj perfuziji i dopremanju kiseonika (3).

Nekada infuziona terapija nije dovoljna terapijska mera u postizanju zadovoljavajućih hemodinamskih varijabli. Pokazalo se da je upotreba vazoaktivnih lekova kao dodatak infuzionoj terapiji, kod pacijenata koji nisu reagovali na infuzionu terapiju, povećala sistemski protok krvi i srčani indeks (SI) ali nije imala nepovoljan uticaj na mikrocirkulaciju u splanhničnoj regiji (34).

U dosadašnjoj anesteziološkoj praksi postojali su različiti režimi nadoknade

tečnosti koji su se odnosili na volumen tečnosti tokom operacije. Restriktivni režim nadoknade tečnosti podrazumeva ograničenu nadoknadu gubitaka, odnosno primenu minimalno neophodnog volumena rastvora. Ovaj način nadoknade tečnosti pokazao se sigurnijim, davao je manje postoperativnih hirurških komplikacija, ali sa učestalijim epizodama hipovolemije i tkivne hipoperfuzije. Liberalni režim nadoknade nosio je rizike postoperativnih komplikacija u vidu sporijeg oporavka pacijenata i učestalijih hirurških komplikacija, zbog slobodnog i neograničenog davanja većih volumena rastvora. Ciljana terapija tečnostima podrazumeva preciznu i individualizovanu nadoknadu gubitaka tečnosti, izbegavanje stanja hipo/hipervolemija i postizanje dovoljne tkivne perfuzije

Koncept primene ciljane nadoknade tečnosti u sklopu anestezije i lečenja kritično obolelih, prvi put se pojavljuje u radovima 1980 godine kao centralna komponenta studije koja je imala za cilj da održi intrapulmonalni šant, dodavanjem pozitivnog-end ekspiratornog pritiska pacijentima sa akutnim popuštanjem pluća (35). Osm godina kasnije Shoemaker i kolege, ispitivali su efekat suprafiziološkog dopremanja kiseonika kod visoko-rizičnih hirurških pacijenata (36). Noviji radovi Mythen i Webb koji su pratili intracelularnu pH vrednost gastrične mukoze kao indeks mikrocirkulatorne perfuzije, pokazali su da ciljana nadoknada tečnosti zasnovana na davanju bolusa tečnosti u cilju optimizacije udarnog volumena srca kod kardiohirurških pacijenata redukuje učestalost hipoperfuzije gastrične mukoze i poboljšava oporavak pacijenata (28). Primena ciljane nadoknade tečnosti uskoro je postala deo uobičajenog načina nadoknade tečnosti ne samo tokom operacija već i za zbrinjavanje kritično obolelih pacijenata (37).

Savremene velike randomizovane kliničke studije i meta analize su pokazale smanjenje morbiditeta i mortaliteta kod onih pacijenata kod kojih je vršena optimizacija tkivne perfuzije primenom ciljane nadoknade tečnosti pomoću ezofagealnog Dopler monitoringa. Optimizacija tkivne perfuzije se zasniva na korigovanju i poboljšanju UVS-a, MVS-a, SI-a, koncentracije hemoglobina (Hb) i saturacije kiseonika ( $\text{SaO}_2$ ) do popravljavanja dopremanja kiseonika u tkiva (Oxygen Delivery,  $\text{DO}_2$ ) upotrebom tečnosti, vazoaktivnih lekova i eritrocita (38, 39) onoliko koliko je svakom pacijentu potrebno.

Ezofagealni Dopler monitoring je minimalno invazivna metoda koja se zasniva na postizanju optimalnog priliva krvi u srce (“preload”), u realnom vremenu, upotrebom tečnosti, vazoaktivnih lekova, pomoću algoritma za optimizaciju udarnog volumena, da bi se postigao dobar udarni volumen, srčani indeks i dopremanje kiseonika u tkiva. Zbog manjih postoperativnih komplikacija, manjeg broja dana u jedinici intenzivnog lečenja, bržeg uspostavljanja funkcija gastrointestinalnog sistema, ezofagealni Dopler je preporučan za upotrebu u kolorektalnoj hirurgiji (NICE, GIFTASUP, Medicare, ERAS) (40-43).

Operacije kolorektalnih karcinoma koje se sastoje u resekciji creva i okolnog tkiva zahvaćenog malignom bolešću u domenu su rizičnih operacija. Smatra se da su razumevanje i rešavanje faktora koji utiču na protok krvi i oksigenaciju mukoze debelog creva, supresija stresnog odgovora tela na hirurgiju, optimizacija terapije tečnostima i multimodalna terapija bola osnove za uspeh lečenja. Poznavanje i poštovanje ovih principa važnije je od izbora anestetičkog leka. Anesteziološko znanje i poštovanje principa nadoknade tečnosti u perioperativnom periodu značajno doprinosi bržem oporavku i boljem kvalitetu života hirurških bolesnika (44).

### *1.1 Fiziologija hemodinamike*

Uloga kardiovaskularnog sistema je da omogući prenos kiseonika iz pluća u tkiva. Unutar ćelija obavlja se ćelijska respiracija kojom se kiseonik koristi za produkciju adenzin-tri-fosfata i ostalih visokoenergetskih proizvoda kroz aerobni metabolizam.

Kardiovaskularni sistem može se podeliti u dve serijski povezane cirkulacije sa svojim specifičnim karakteristikama. Makrocirkulaciju, koju čine srce, arterije i vene, zaduženu za transport kiseonika do tkiva i odvod otpadnih produkata metabolizma. Mikrocirkulaciju, koju čine arteriole, kapilari i venule. Ona je odgovorna za adekvatnu i homogenu tkivnu perfuziju. Hemodinamski cilj makrocirkulacije je da omogući dopremanje oksigenisane krvi (Oxygen Delivery,  $DO_2$ ).  $DO_2$  je količina kiseonika koja

se iz pluća u jednoj minuti dopremi u sva tkiva, i predstavlja proizvod udarnog volumena srca (UVS) i arterijske koncentracije kiseonika ( $CaO_2$ ).

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

$DO_2$  je adekvatan kada je ekvivalentan metaboličkoj potrošnji kiseonika ( $VO_2$ ). Osnovni terapijski cilj u ovom smislu bi trebalo da bude očuvanje balansa  $DO_2/VO_2$ . Smanjeno dopremanje kiseonika se kompenzuje povećanom ekstrakcijom kiseonika iz tkiva u cilju očuvanja aerobnog metabolizma. Ukoliko se nastavi pad u dopremanju kiseonika, povećanom ekstrakcijom kiseonika iz tkiva ne može da se kompenzuje dalji pad u dopremanju kiseonika pa tako nastaje ćelijska hipoksija, ishemija, produkcija laktata i ćelijska smrt. Zbog toga terapijski cilj jeste da se obezbedi dobar protok krvi kroz tkiva. Shoemaker je uočio da je veličina i dužina kiseoničnog duga bila značajno veća kod onih pacijenata koji nisu imali dobar ishod nakon kolorektalne hirurgije (45). Isto tako utvrđeno je da je ciljano postizanje perioperativnog dopremanja kiseonika iznad  $600 \text{ ml/min/m}^2$  kroz nadoknadu tečnosti i davanje inotropa tokom kolorektalne hirurgije vodilo boljem preživljavanju (46). Preveliko dopremanje kiseonika u tkiva takođe nije povoljno. Hiperoksigenacija tkiva je udružena sa većim morbiditetom i mortalitetom (47).

$DO_2/VO_2$  disbalans klinički se manifestuje znacima organske disfunkcije (oligurija, konfuzija), porastom koncentracije laktata u plazmi i znacima povećane potrošnje kiseonika (niskom saturacijom kiseonika u venskoj krvi). Saturacija kiseonika u centralnoj venskoj krvi predstavlja balans između globalnog dopremanja kiseonika u tkiva i njegove potrošnje u tkivima. Njegov značaj u praćenju ogleda se u proceni tkivne perfuzije na globalnom nivou.

Uspostavljanje balansa  $DO_2/VO_2$  može se postići smanjenjem potrošnje kiseonika ili povećanjem dopremanja kiseonika. Potrošnja kiseonika zavisi od ćelijskog metabolizma i povećana je u nekim stanjima poput povišene telesne temperature, mišićne aktivnosti kao i u stanjima stresa koje telo trpi tokom izlaganja anesteziološkom i hirurškom stresu. Jedan od načina da se smanji povećana potrošnja kiseonika u



uslovima smanjenog dopremanja je da se pruži respiratorna podrška i poveća dopremanje kiseonika do ponovnog uspostavljanj balansa. Drugi način povećanja  $DO_2$  je povećanje koncentracije kiseonika u krvi. Ovo se može postići povećanjem saturacije kiseonika ( $SaO_2$ ) ili koncentracije hemoglobin (Hb) u krvi. Cilj je da se postigne koncentracija Hb u krvi između 7.0 i 9.0 g/dL. Obzirom da je ograničena mogućnost povećavanja kiseonika hemoglobinom i povećanjem frakcije udahnutog kiseonika, MVS predstavlja glavnu determinantu povećanja  $DO_2$ .

MVS se definiše kao proizvod udarnog volumena srca (UVS) i srčane frekvence (SF).

$$MVS (L/min) = UVS (ml) \times SF (frekvencija/min)$$

MVS se značajno menja u odnosu na fizičku aktivnost i telesnu masu. Metabolizam i potrošnja kiseonika takođe variraju sa površinom tela, kako u miru tako i pri fizičkoj aktivnosti. Zato je predloženo preciznije merenje MVS-a i to u odnosu na površinu tela (PT) i uveden je pojam srčanog indeksa (SI) (48).

$$SI (L/min/m^2) = MVS (L/min) / PT (m^2)$$

Udarni volumen srca (UVS) predstavlja volumen krvi koji srce izbaci pri svakoj sistoli. Tri glavne odrednice UVS su: prilikom priliva krvi u srce (preload), kontraktilnost komore i otpor oticanju krvi (afterload). Vrednost MVS je pored navedenih činioca uslovljena i srčanom frekvencom (49).

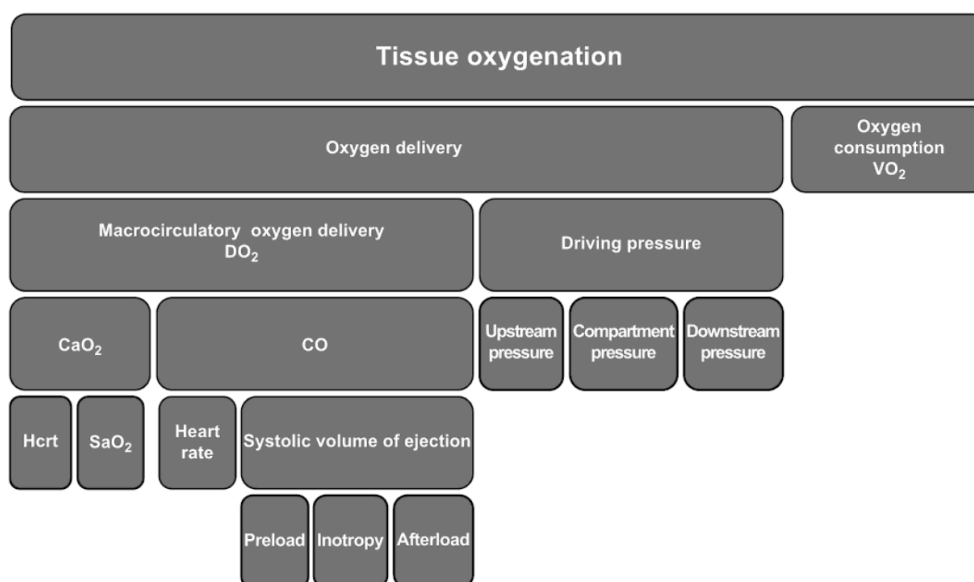
Frekvencija srca je regulisana autonomnim nervnim sistemom (holinergičkom acetylholinskom i beta-adrenergičkom stimulacijom). Srčana frekvencija mora biti dovoljno velika da obezbedi dobar MVS. Thikardija je nepoželjna jer skraćuje period dijastole i time vreme punjenja komora, povećava opterećenje miokarda i smanjuje period punjenja koronarnih arterija u dijastoli.

Da bi se postiglo dopremanje kiseonika u tkiva pored dobre makrocirkulacije

neophodan je dobar arterijski pritisak. Arterijski pritisak održava dobar perfuzioni pritisak. Perfuzioni pritisak zavisi od ushodnog pritiska (arterijskog), pritiska u tkivu (compartment pritisak) i nishodnog pritiska (venskog), Slika 1. Visok arterijski pritisak je ponekad nedovoljan. Ukoliko postoji vazokonstrikcija na nivou arteriola zbog dejstva vazopresora, smanjuje se perfuzioni pritisak. Visok nishodni pritisak (visok centralni venski pritisak) isto tako smanjuje tkivnu perfuziju i stvara tkivnu kongestiju.

Srednji arterijski pritisak (SAP) u velikim arterijama je oko 95mmHg i dostiže vrednost nule u velikim sistemskim venama. Najveći pad pritiska, za oko 50% dešava se na nivou arteriola. Arteriole najviše utiču na vrednost perifernog vaskularnog otpora (PVO). SAP je direktno proporcijalan proizvodu PVO i MVS. Iz ove relacije se vidi da je u hipotenziji nastupio pad u PVO-u ili MVS-u ili oba dva činioca. Da bi se održao dobar pritisak pad jednog činioca mora biti praćen povećanjem drugog.

Arterijski pritisak regulisan je brojnim i kompleksnim neuralnim, humoralnim i renalnim mehanizmima.

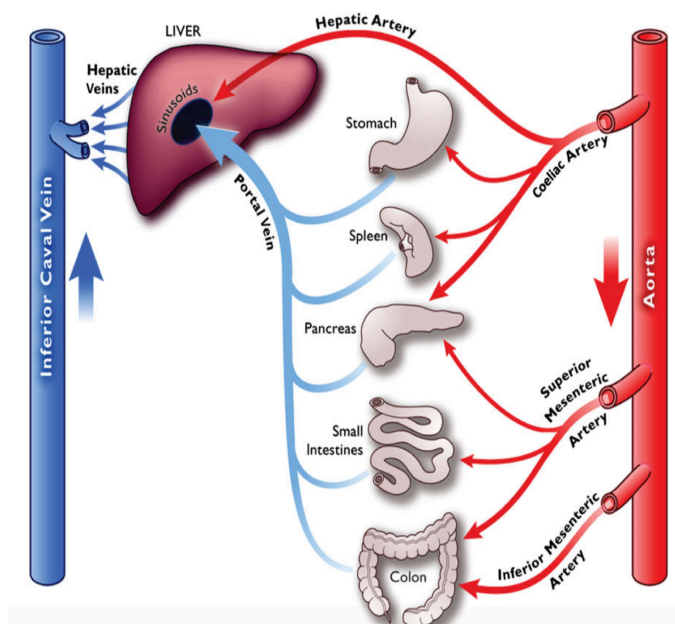


**Slika 1.** Hemodinamske determinante tkivne oksigenacije. Preuzeto iz knjige: Siegenthaler N, Bendjelid K. *Cardiovascular Physiology applied to Critical Care and anesthesia*. In: Cannesson M, Pearse R, eds. *Perioperative Hemodynamic Monitoring and Goal Directed Therapy*, Cambridge University Press; 2014, p.95-105

## 1.2 Specifičnosti splahnhične cirkulacije

Splanhnična cirkulacija (SC) predstavlja protok krvi kroz abdominalne gastrointestinalne organe (Slika 2.). Nju čine tri velike grane abdominalne aorte: celijačna arterija, gornja i donja mezenterična arterija. Gornja mezenterična arterija snabdeva krvlju ascendentni kolon i dve trećine transverzalnog kolona kao i donje delove duodenuma, jejunuma, ileuma, cekuma i apendiksa. Ona je jedna je od najvećih arterija splahnhične cirkulacije i njoj pripada 10% MVS-a, zbog čega ima značajan uticaj na vaskularne promene u ovim organima. Donja mezenterična arterija koja daje tri grane, levu količnu arteriju, sigmoidne grane i gornju rektalnu arteriju, sa srednjom količnom arterijom snabdeva krvlju zadnju trećinu transverzalnog kolona, descendenti kolon i gornji deo rektuma.

Protok kroz SC u miru iznosi 30 ml/min na 100g tkiva, što čini 25% do 30% MVS-a, iako snabdeva krvlju organe koji čine samo 5% telesne mase. Protok krvi kroz SC se može smanjiti na 10 ml/min na 100g tkiva u stanjima smanjenog MVS-a ili se može uvećati na 250 ml/min na 100gr tkiva nakon obroka, što govori u prilog njene velike prilagodljivosti. Mehanizmi fiziološke regulacije protoka krvi kroz SC su humoralni, metaboličku i mehanizmi autonomnog nervnog sistema.



Slika 2. Šematski prikaz splahnhične cirkulacije

Sa godinama protok krvi kroz SC se smanjuje apsolutno i kao deo frakcije MVS-a. Povećanjem ekstrakcije kiseonika može se postići neophodna potrošnja kiseonika u stanjima smanjenog dopremanja kiseonika u tkivo. Kako su hepatosplanhnične metaboličke potrebe inače velike i u normalnim uslovima, u SC već postoji povećana ekstrakcija kiseonika u odnosu na ostala tkiva u fiziološkim uslovima. Ovako visoki zahtevi za kiseonikom mogu dovesti oštećenja funkcije jetre u stanjima kada je hepatosplanhnična ekstrakcija kiseonika veća od 70%.

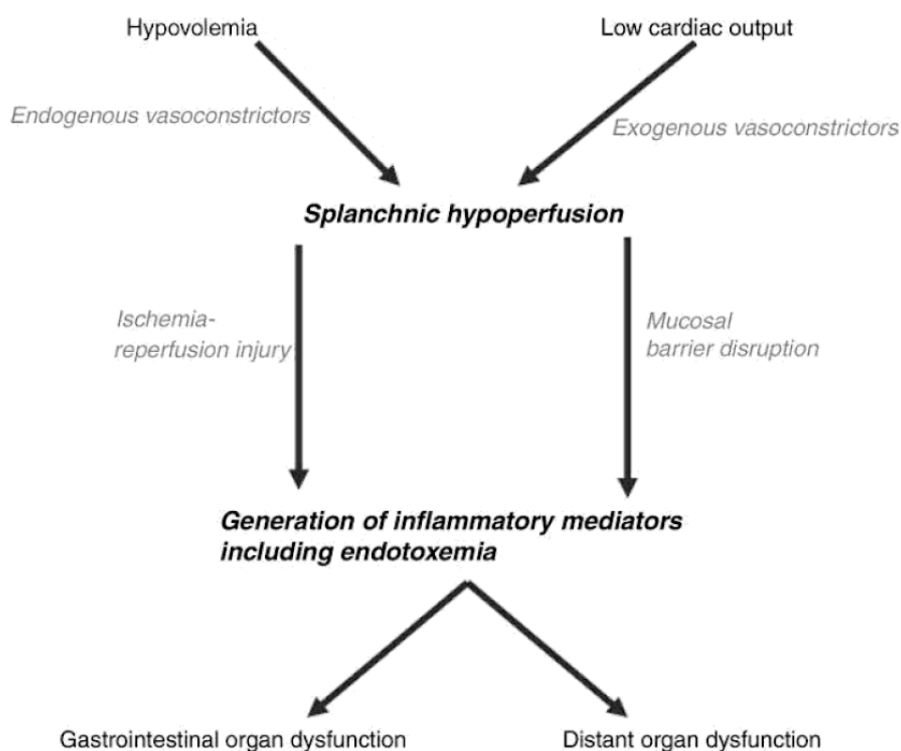
U stanjima smanjenog protoka krvi kroz SC nastaje značajna redukcija volumena i protoka krvi kroz SC. Različite etiologije smanjenog protoka krvi mogu imati različiti uticaj na MVS i hepatosplanhničnu perfuziju. Kod velikih krvarenja protok krvi kroz SC se smanjuje više nego MVS, dok kod kardiogenog šoka postoji gotovo jednako smanjenje. U stanjima hipoperfuzije SC nastaje oštećenje mukozne barijere koja je veoma vulnerabilna na hipoksične insulte. Apsorptivne resice tankog creva su naročito osetljive na cirkulatorne i hipoksične promene. U trenutku hipoperfuzije i ćelijskog stresa ovo tkivo ima vrlo malo rezervi i izuzetno je osetljivo na lokalne i sistemske insulte.

Intestinalna mikrocirkulacija snabdeva krvlju mukozu, submukozu i mišićni sloj. Arteriole sa prekapilarnim sfinkterima regulišu protok krvi kroz splanhnično korito, a protok kroz njih je inverzno proporcionalan otporu koji stvaraju. Venule čine 40% SC-a i zajedno sa mezenteričnim venama prihvataju 30 % ukupnog telesnog volumena krvi. Ova dva mehanizma arteriola i venula su od velikog značaja u stanjima većih hemodinamskih promena. Potrošnja kiseonika se održava nepromenjenom i u stanjima smanjenog dopremanja kiseonika u tkiva. Zbog toga je mukozna barijera dobro zaštićena a može se oštetiti tek kada se kiseonično snabdevanje smanji ispod 50%.

Gubitak do 10% krvi telo kompenzuje bez značajnih promena u minutnom volumenu srca ili pritisku. Više od 10% gubitaka samnjuje minutni volumen srca zbog smanjenog venskog priliva i dopremanja kiseonika u tkiva.

Hipovolemija i hipotenzija ispoljavaju se različito na organske funkcije.

Snažna alfa adrenergička aktivnost SC-a čini je veoma vulnerabilnom pri vazokonstrikcijama koje nastaju tokom hipovolemijskog šoka i hipotenzije. Ishemija koja nastaje najviše pogađa mukozni sloj. Pošto želudac predstavlja izvor inflamatornih medijatora i bakterija, narušeni integritet mukoze želuca može biti uzrok translokacije bakterija i endotoksina i nastanka sistemskog inflamatornog odgovora koji kod teške hipovolemije može voditi nastanku sepse.



**Slika 3.** *Narušena funkcija gastrointestinalnog trakta perioperativno i kod kritično obolelih pacijenata. Preuzeto iz: Dantzer D. The gastrointestinal tract. The canary of the body? JAMA 1993; 270:1247-1248.*

U stanjima hipervolemije, većina zadržane tečnosti odlazi u intersticijalni prostor i stvara edem creva. Splanhnični edem vodi porastu intraabdominalnog pritiska. Povišeni intraabdominalni pritisak remeti mezenteričnu cirkulaciju i dovodi do porasta crevne propustljivosti i ileusa. Smanjeni mezenterični protok sa edemom creva uzrok je tkivne hipoksije. Na ovaj način u hipervolemiji nastaju oštećenja anastomoza i njihove dehiscencije (50).

### *1.3 Faktori koji utiču na hemodinamske promene kod hirurških pacijenata*

Brojna su stanja koja mogu dovesti do pojave hemodinamske nestabilnosti i ona uglavnom u svojoj patofiziološkoj osnovi nose promene u volumenu krvi, telesnih tečnosti, reologiji krvi, stanju srca i krvnih sudova.

#### *Preoperativno stanje bolesnika sa kolorektalnim karcinomom*

Opšte stanje pacijenata sa kolorektalnim karcinomom zbog same prirode bolesti može biti narušeno. Postojanje dodatnih drugih komorbiditeta, pogotovu kardiovaskularnih, dodatno može pogoršati opšte stanje pacijenata. Preoperativna stanja koja mogu uticati na tkivnu hipoksiju debelog creva su pušenje, ateroskleroza, srčano popuštanje i anemija (51). Stadijum bolesti i proširenost malignog oboljenja u velikoj meri može uticati na opšte stanje pacijenata. Hemodinamski disbalans mogu indukovati ona stanja koja su praćena većim gubicima krvi, telesnih tečnosti, izmenjen sastav krvi, gubici u telesnoj težini kao i štetna dejstva citostatika koji se primenjuju u sklopu neoadjuvantne terapije.

Karcinom kolona je bolest starije populacije i najveći broj obolelih, 90%, je u grupi starijoj od 50 godina (52). Sadašnja literatura ukazuje da preko 86% onih pacijenata kod kojih je dijagnostikovao karcinom pre 50. godine ima ispoljene simptome bolesti što je udruženo sa lošijim preživljavanjem (53).

Starost hirurških pacijenata posebno je značajna zbog stanja kardiovaskularnog sistema ovih pacijenata. Hemodinamika u starijoj populaciji pacijenata, u intraoperativnom periodu, može naročito biti nestabilna. Postoji izrazita sklonost nastanka hipotenzije, što se posebno pogoršava primenom anestetika, na terenu smanjene elastičnosti krvnih sudova. Hipotenzija i posledična tkivna hipoperfuzija mogu ostaviti štetne posledice zato što se perfuzija organa kod starijih osoba odigrava na višem nivou pritiska (54).

Više od 70% populacije starije od 70 godina ima određeni stepen arterijske hipertenzije, što ukazuje na činjenicu da se krvni pritisak sa godinama povećava (55).

Uprkos hipertenziji, starija populacija je sklona hemodinamskoj nestabilnosti i nastanku hipotenzije kao posledici delovanja nekoliko faktora (56). Prvi faktor je to što cirkulacija kod starih zavisi od priliva krvi u srce, tako da promene u vaskularnom tonusu mogu imati velikog uticaja na MVS i krajnju tkivnu perfuziju. Drugi faktor je smanjenje fiziološke rezerve, odnosno sposobnosti kardiovaskularnog sistema da kompenzuje nastale homeostatske promene. Postoje dva bitna mehanizma koji utiču na regulaciju krvnog pritiska i to su baroreceptorski reflex i vaskularni odgovor na hirurški stres, koji se sastoji u produkciji endotelnog azot oksida. Oba mehanizma su značajno oslabljena kod starije populacije pacijenata, rezultujući u oslabljenoj sposobnosti korekcije naglih promena u krvnom pritisku (57). Treći značajan faktor je postojanje nishodne regulacije receptora odgovornih za vazokonstrikciju. Postojanje stalno povećanog tonusa autonomnog nervnog sistema kod starih uzrok je i slabijeg odgovora alfa i beta receptora na kateholaminsku stimulaciju koja nastaje tokom hirurškog stresa. Zbog toga izostaje vazokonstriktorni odgovor na stres a nastala vazodilatacija je dodatno potencirana primenom anestetika (58). Anestetici mogu uticati na hemodinamsku stabilnost direktno na više načina menjajući srčanu funkciju, vaskularnu reaktivnost i narušavajući kardiovaskularne reflekse. Zbog toga su efekti anestetika na kardiovaskularnu funkciju mnogo jači kod starih.

Simptomi i znaci bolesti u velikoj meri zavise i od lokalizacije tumora. Karcinomi desnog kolona obično stvaraju anemiju, zbog hroničnog okultnog krvarenja, malaksalost, gubitak telesne težine i malnutriciju. Karcinomi levog kolona izazivaju promene u crevnom pražnjenju u vidu smene dijareja i opstipacija, bolova u truhu, mučnina i povraćanja. Vidljiva krvarenja su najčešća kod rektalnih karcinoma (59).

Anemija koja se razvijala postepeno, kao kod okultnih krvarenja, se bolje kompenzuje a pacijenti ne moraju imati izražene simptome. Redukovano dopremanje kiseonika u tkiva zbog niskih vrednosti hemoglobina indukuje pojačano lučenje eritropoetina u bubrezima. Kod dužih anemija povećava se transportni kapacitet redukovanog hemoglobina za kiseonik, a usled tkivne hipoksije povećano je stvaranje 2,3-difosfoglicerata koji pomera krivu disocijacije hemoglobin u desno i povećava oslobađanje kiseonika u tkivu. Pošto je  $DO_2$  direktno proporcionalan MVS-u, nastaje

porast srčane i respiratorne frekvence kao i MVS. U dužem vremenskom periodu može nastupiti i srčano popuštanje. Umerena anemija (7-10g/dL) obično ne daje snažne simptome naročito ako je nastupila postepeno. Teška anemija (< 7g/dL) uzrokuje tahikardiju, hipotenziju i ostale simptome gubitka volumena krvi (60). Anemija nastaje još i u sklopu depresivnog dejstva citostatika na koštanu srž i destrukciju eritrocita.

Malnutricija u sklopu maligne bolesti dodatno narušava kapacitet kardiovaskularnog sistema. Merena na osnovu hipoalbuminemije (< 3.5 g/dL) malnutricija pokazuje prevalencu od 4 do 28% i snažno je povezana sa većom učestalošću kardiovaskularnih komplikacija, sepse i mortaliteta u prvih 30 dana nakon operacije (61). Neadekvatan proteinski i energetski unos dovode do proporcionalnog gubitka skeletne i miokardne muskulature. Sa smanjenjem miokardne mase smanjuje se i mogućnost generisanja dovoljnog MVS-a, zbog čega se aktiviraju drugi kompenzatorni mehanizmi. Dobra nutritivna suplementacija ovakvih pacijenata dovodi donekle do reverzije delovanja kompenzatornih faktora i može kratkotrajno popraviti srčani potencijal.

Povraćanje u preoperativnom periodu izaziva dehidraciju, metaboličku alkalozu, smanjenje ekstracelularnog volumena tečnosti, hipokalemiju, dok kod dijareje nastaje hiperhloremična metabolička acidoza. Acidoza deluje direktno na miokard i glatke mišiće redukujući kardijalnu kontraktilnost, periferni vaskularni otpor, stvarajući hipotenziju i tkivnu hipoksiju (62).

### Neoadjuvantna hemioterapija

Spektar manifestacija kardiotoksičnosti citostatika se kreće od pojave aritmija, ishemija miokarda do srčanog popuštanja. Kardiotoksična dejstva hemioterapijskih lekova prikazana su u Tabeli 1. Hemoterapijski agens 5-fluorouracil (5-FU) je u širokoj upotrebi i nalazi se u sklopu brojnih protokola za lečenje solidnih tumora. Njegovo najčešće kardiotoksično dejstvo je ishemijski sindrom, koji se manifestuje od angine pectoris do akutnog infarkta miokarda (63). Išemija je obično reverzibilna u toku terapije. Učestalost ishemije kod pacijenata sa koronarnom bolešću je 4.5% (64).



Većina kardiotoksičnih efekata može se rešiti prekidanjem terapije. U slučaju novonastale disfunkcije leve komore, hemioterapija nije jedini uzrok nastale redukcije. Srčana rezerva pre započinjanja terapije može se predvideti na osnovu rezultata dobutaminske stress-ehokardiografije (65). Ne postoje jasne preporuke za praćenje nastanka kardiovaskularnih poremećaja nakon terapije. Većina onkologa preporučuje evaluaciji ejeckione frakcije leve komore (EF) nakon svakog ciklusa hemioterapije (HT) kod visokorizičnih pacijenata, dok kod onih koji nemaju faktore rizika za kardiovaskularne bolesti, smatra se poželjnim procena EF nakon kumulativne doze leka od 350 mg/m<sup>2</sup> (61)

**Tabela 1.** Kardiotoksični sindromi udruženi sa hemoterapeutskim agensima

Agents associated with myocardial depression	Anthracyclines, Mitoxantrone (Novantrone), Cyclophosphamide (Cytosan)—high dose, Trastuzumab (Herceptin), Ifosfamide (Ifex), All-trans retinoic acid (Tretinoin)
Agents associated with ischemia	5-FU (Adrucil) Cisplatin (Platinol) Capecitabine (Xeloda) IL-2
Agents associated with hypotension	Etoposide (Vepesid), Paclitaxel (Taxol) Alemtuzumab (Campath), Cetuximab (Erbix) Rituximab (Rituxan), IL-2, Denileukin (Ontak) Interferon, All-trans retinoic acid (Tretinoin) Homoharringtonine
Agents associated with hypertension	Bevacizumab (Avastin), Cisplatin (Platinol)
Cardiac tamponade or endomyocardial fibrosis:	busulfan (Myleran)
Hemorrhagic myocarditis	Cyclophosphamide (Cytosan)
Bradyarrhythmias:	Paclitaxel (Taxol), thalidomide (Thalomid)
Raynaud phenomenon	Vinblastine (Velban)
QT prolongation or torsades de pointes	Arsenic trioxide (Trisenox)

Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Diagnosis, Pathogenesis, and Management. *Circulation*. 2004;109:3122-3131

## Anestezija

Uvod u dovoljno duboku anesteziju za izvođenje laringoskopije zahteva primenu kombinacije hipnotika i analgetika koji značajno indukuju hemodinamsku supresiju. Usled navedenog, nastupa periferna vazodilatacija, gubitak venskog tonusa i smanjuje se prilikom priliva krvi u srce, a u manjoj meri i smanjuje se kontraktilnost miokarda. Nakon intubacije usled naglog gubitka nocioceptivnog stimulusa nastaje hipotenzija ukoliko hirurška stimulacija izostane neko vreme.

Epiduralna anestezija u kombinaciji sa opštom posebno može kompromitovati stabilnost kardiovaskularnog sistema. Neuroaksijalna blokada izaziva pad u krvnom pritisku, koji može pratiti smanjenje kontraktilnosti miokarda i srčane frekvence. Težina kliničke slike zavisi od nivoa simpatetomije. Vazomotorni tonus primarno je određen vlaknima koja nastaju na nivou Th5-L1. Ovakva blokada izaziva i vensku i arterijsku vazodilataciju. Blokovi na višem nivou dodatno blokiraju i simpatička vlakna za srce (Th1-Th4) izazivajući bradikardiju i smanjenu kontraktilnost miokarda. Primena regionalne anestezije u kolorektalnoj hirurgiji povećava protok krvi kroz debelo crevo i oksigenaciju tkiva upravo zbog dominacije parasimpatičke inervacije, a preporučeni nivo za punkciju i postavljanje epiduralnog katetera je Th 8-9 (67,68).

## Mehanička ventilacija

Mehanička ventilacija ima višestruki uticaj na hemodinamsku stabilnost. Desna komora se po svojim osobinama razlikuje od leve. Njen tanak i rastegljiv zid je čini sposobnom da primi veći volumen krvi bez značajnog porasta pritiska. Snaga kontraktilnosti desne komore je mnogo manja od leve i odlikuje se više longitudinalnim nego radijalnim skraćanjem. Jedan deo njene kontrakcije nastaje nakon kontrakcije leve komore preko septuma koji ih razdvaja. Zbog svega navedenog desna komora je osetljiva na promene "preload"-a i veoma osetljiva na promene "afterload"-a.

Porast intratorakalnog pritiska (Positive End Expiratory Pressure, PEEP) prenosi se na desnu pretkomoru i smanjuje venski priliv srce. Ovaj efekat se pojačava u

stanjima povećane venske rezistencije. Tako nastaje smanjeno vraćanje krvi u srce, smanjen “preload” i udarni volumen desne komore. Primena PEEP-a stoga posebno može biti opasna u stanjima hipovolemije. Usled smanjenog priliva krvi u srce kroz nekoliko otkucaja smanjuje se i priliv krvi u levo srce i nastaje pad UVS-a (49).

Prevelika plućna inflacija tokom mehaničke ventilacije može napraviti ozbiljnu kompresiju srca i smanjiti njegovo punjenje u fazi dijastole.

U fazi inspirijuma ventilacije pozitivnim pritiskom, smanjuje se pritisak na aortu i time “afterload” levog srca što ima značaja kod pacijenata sa slabošću levog srca. Potpuno suprotno, kod desnog srca se povećava “afterload” usled porasta plućne arterijske rezistencije koja nastaje usled kompresije vaskularnog korita pluća ispunjenih gasovima. Na ovaj način se smanjuje preload levog srca, smanjuje se MVS-a i nastaje redukcija splahnhične perfuzije. Pored ovakvog indirektnog uticaja na splahnhičnu cirkulaciju, ventilacija IPPV-om ima i svoj direktan uticaj na nju. Primena velikih disajnih volumena, visok nivo pozitivnog end-ekspiratornog pritiska i visok inspiratorni pritisak direktno povećavaju venski pritisak u jetri i mezenteričnu vaskularnu rezistenciju i na taj način redukuju portalni protok krvi. Pri normalnim pritiscima ventilacije ovi neželjeni efekti ventilacije su minimalni.

#### Anestetički i drugi lekovi koji se koriste tokom kolorektalne hirurgije

Anestetici koji se koriste u svakodnevnom radu mogu se podeliti na opšte i lokalne anestetike. Opšti anestetici se dele na intravenske (nevolatilne) i inhalacione anestetike. Većina svih ovih anestetika izaziva hemodinamske promene kod pacijenata. Značaj ovih hemodinamskih promena je veći kod pacijenata koji imaju kardiovaskularna oboljenja, koji su neuhranjeni i anemični zbog postojećeg onkološkog oboljenja.

## *Nevolatilni (intravenski) anestetici*

Nevolatilni anestetici u velikoj meri utiču na promene hemodinamskih varijabli, Tabela 2.

### *Propofol*

Osnovni kardiovaskularni efekat propofola je smanjenje arterijskog krvnog pritiska (AKP) zbog smanjenja periferne vaskularne rezistencije, srčane kontraktilnosti i venskog priliva krvi u srce. Propofol značajno narušava normalan arterijski barorefleksni odgovor na hipotenziju. Promene SF i MVS-a su obično prolazne i bez većeg značaja kod zdravih pacijenata, ali mogu biti i dovoljno opasne da dovedu do asistolije pogotovu kod pacijenata starije životne dobi ili pacijenata koji koriste lekove sa negativnim hronotropnim dejstvom. Pacijenti sa oštećenom komorskom funkcijom mogu doživeti značajan pad u MVS-a kao rezultat smanjenog pritiska punjenja komore i smanjene kontraktilnosti.

### *Barbiturati*

Doze barbiturata za uvod u anesteziju izazivaju pad krvnog pritiska i porast srčane frekvence usled centralnog vagolitičkog dejstva. Depresija medularnog vazomotornog centra uzrokuje vazodilataciju perifernih krvnih sudova zbog čega se krv zadržava na periferiji i smanjuje se njen prilik u srce. Vrednost MVS-a se održava zahvaljujući porastu SF i kontraktilnosti miokarda. Kod pacijenata sa oslabljenim ili odsutnim baroreceptorskim odgovorom (starost, hipovolemija, kongestivna srčana slabost i beta adrenergička blokada), MVS i arterijski krvni pritisak mogu dramatično da se smanje.

### *Benzodiazepini*

Benzodiazepini ispoljavaju minimalno depresivno dejstvo na kardiovaskularnu funkciju. Obično postoje minimalne promene u arterijskom pritisku i MVS-a.

### *Etomidat*

Ovaj lek ima minimalno dejstvo na kardiovaskularni sistem. Blaga redukcija perifernog vaskularnog otpora je obično odgovorna za blago smanjenje AKP.

Kontraktilnost srca i MVS ostaju nepromenjeni.

### *Ketamin*

Centralnom stimulacijom simpatičkog nervnog sistema i inhibicijom preuzimanja norepinefrina, ketamin povećava AKP, SF i MVS-a. Ovaj lek treba izbegavati kod pacijenata sa koronarnom boleću srca, nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom slabošću i aneurizmom.

### *Opijati*

Ova grupa analgetika izaziva blagu sedaciju. Njihova osnovna uloga je da obezbede analgeziju kao jedan od osnovnih principa održavanja anestezije. Opijati ne remete značajno kardiovaskularnu funkciju. Visoke doze morfina, fentanila, alfentanila, remifentanila i sufentanila su udružene sa vagusom indukovanom bradikardijom. AKP se obično smanjuje usled bradikardije, venodilatacije i smanjenog simpatičkog odgovora.

**Tabela 2.** Promene hemodinamskih parametara izazvane intravenskim anestheticima za vreme indukcije u anesteziju

<b>Parametri</b>	<b>Tiopenton</b>	<b>Etomidat</b>	<b>Midazolam</b>	<b>Propofol</b>
<b>Sistolni pritisak</b>	od 0 do -20	od 0 do -10	-12 do -25	od 0 do -40
<b>Frekvencija srca</b>	od 0 do +36	od 0 do +20	-14 do +21	-10
<b>MV</b>	0 do -24	0 do 14	0 do -25	-15
<b>SVO</b>	0 do +19	0 do -17	0 do -20	-15
<b>MV</b> -minutni volumen, <b>SVO</b> -sistemski vaskularni otpor				

Preuzeto iz knjige Anesteziološki aspekti endokrinih i metaboličkih poremećaja (štitasta žlezda, paraštitasta i nadbubrežna žlezde), urednika N. Kalezić

U kolorektalnoj hirurgiji je uobičajena primena intravenskih anestetika uglavnom za uvod u anesteziju, dok se opijati koriste intraoperativno kao i u postoperativnom periodu u cilju analgezije.

### *Volatilni (inhalacioni) anestetici*

Zajednička osobina svih inhalacionih anestetika je da ispoljavaju negativne inotropne efekte u zavisnosti od udisajne koncentracije. Halogeni etri poput enflurana, sevoflurana i desflurana imaju snažnije depresivno dejstvo na kontraktilnost miokarda u odnosu na izofluran dok azot oksidul deprimira kontraktilnost miokarda u znatno manjem stepenu u odnosu na druge inhalacione anestetike. Smatra se da inhalacioni anestetici imaju kardioprotektivno dejstvo i da uklanjaju negativne posledice reperfuzionih oštećenja miokarda.

Negativan inotropni efekat inhalacionih anestetika je izraženiji kod bolesnika koji preoperativno imaju oslabljenu srčanu funkciju. Inhalacioni anestetici smanjuju “preload” srca smanjenjem simpatičkog tonusa i relaksacijom glatke muskulature.

Njihovo dejstvo na koronarne krvne sudove ogleda se u smanjenju koronarnog protoka jer deluju kao koronarni vazodilatatori. Među njima izofluran ima najjače dejstvo i može čak izazvati i koronarni stil (“steel”) fenomen. Sličan učinak ima i desfluran, dok sevofluran ima najslabije dejstvo na koronarni protok. U kolorektalnoj hirurgiji upotreba inhalacionih anestetika je uobičajena za održavanje anestezije. Kontraindikacija za njegovu upotrebu su stanja teške hipovolemije.

### *Neuromišićni relaksanti*

Relaksanti imaju mnogo slabije dejstvo na kardiovaskularni sistem. Naj snažnije dejstvo na autonomni nervni sistem i hemodinamske promene ima pankuronijum. On svojim simpatikomimetskim dejstvom uzrokuje tahikardiju. Upotrebljavao se dosta u kolorektalnoj i abdominalnoj hirurgiji zbog svog dugog dejstva. U današnje vreme zamenili su ga moderniji relaksanti, poput rokuronijuma, vekuronijuma, atrakurijuma, cisatrakurijuma koji imaju mnogo slabiji uticaja na hemodinamiku. Sukcinil-holin je i dalje relaksant izbora za pacijente kod kojih je potrebno sprovesti brzu intubaciju. Ovaj lek usporava srčanu frekvencu, povećava intratorakalni, intraabdominalni, arterijski, intrakranijalni pritisak. U današnje vreme ga dobro zamenjuje rokuronijum u odgovarajućim intubacionim dozama.

### *Lokalni anestetici*

Lokalni anestetici u kolorektalnoj hirurgiji koriste se u periduralnoj anesteziji sa ciljem postizanja intraoperativne i postoperativne analgezije. Njihovo dejstvo na kardiovaskularni sistem zavisi od nivoa punkcije periduralnog prostora i plasiranja periduralnog katetera. Dejstvo anestetika zasniva se na sprečavanju neuroendokrinog stresnog odgovora blokadom aferentne neuralne transmisije i blokadom descendentne aktivacije simpatičkog nervnog sistema. Zavisno od nivoa simpatičke blokade zavisi kardiovaskularni odgovor.

### *Vazoaktivni lekovi*

Vazoaktivni lekovi su grupe lekova koje utiču na srčanu radnju i tonus krvnih sudova. Za njihovu upotrebu postoje jasne indikacije. Koriste su u stanjima kada je hemodinamika pacijenta iz nekog razloga narušena a pacijent ima zadovoljavajući volumen cirkulatorne tečnosti. U ovoj grupi lekova nalaze se vazopresori i inotropi.

Vazopresori deluju vazokonstriktorno a u manjoj meri povećavaju kontraktilnost miokarda. Svoje dejstvo ostvaruju nakon vezivanja za specifične adrenergičke receptore. Stimulacijom  $\beta$ 1-adrenergičkih receptora povećavaju kontraktilnost miokarda.  $\beta$ 2-adrenergička stimulacija na nivou vaskulature glatkih mišića, dovodi do povećanog preuzimanja  $Ca^{2+}$  od strane sarkoplazmatskog retikuluma i posledične vazodilatacije. Aktivacija  $\alpha$ 1-adrenergičkih receptora glatkih mišića arterijskih krvnih sudova rezultuje mišićnom kontrakcijom i povećanjem sistemske vaskularne rezistencije. Stimulacija D1 i D2 dopaminergičkih receptora uzrokuje renalnu i mezenteričnu vazodilataciju.

Inotropni lekovi povećavaju kontraktilnost miokarda. Njihovo dejstvo se primarno ostvaruje povećanjem unutarćelijske koncentracije kalcijuma ili povećanjem osetljivosti kontraktilnih proteina za kalcijum. Svi inotropni lekovi osim pozitivnog inotropnog i hronotropnog dejstva povećavaju potrebu miokarda za kiseonikom.

### Terapija tečnostima

Perioperativna nadoknada tečnosti kod kolorektalnih hirurških pacijenata pretrpela je značajne promene u proteklih pedest godina. Agresivna nadoknada, velikim volumenima tečnosti, u početku pokazalo se da je udružena sa porastom komplikacija. Noviji podaci koji se odnose na restriktivan unos tečnosti su pokazala da postoje značajno bolji ishodi kod ovih pacijenata.

Ciljevi perioperativne nadoknade tečnosti su da se održi ili koriguje (dehidracija, hipovolemija) bilans tečnosti, održi sastav plazme, obezbedi dovoljna cirkulacija (u kombinaciji sa vazoaktivnim lekovima), obezbedi dovoljno dopremanje kiseonika u tkiva u kombinaciji sa oksigenoterapijom. Neadekvatna nadoknada tečnosti jedan je od osnovnih razloga pojave hemodinamske nestabilnosti.

U dnevnoj kliničkoj praksi terapija tečnostima se vrši prema proceni osnovnih fizioloških potreba, praćenjem kardiovaskularnih funkcija i diureze. U današnje vreme, mogućnosti prećenja potreba tela za tečnostima su se proširile u skladu sa razvojem tehnoloških mogućnosti.

Pored infuzionih rastvora, u strogo održanim indikacijama vrši se nadoknada krvi i krvnih derivata.

### Hirurgija

Razvijanje i implementacija hirurških tehnika kojima se smanjuje intraoperativno krvarenje doprinela je primeni multimodalnih pristupa u redukciji krvarenja. Manje invazivne hirurgija, poput laparaskopske pokazala je značajnu redukciju krvarenja. Planiranje hirurškog pristupa, kraće vreme operacije, upotreba elektroautera, topikalnih hemostatika i vazokonstriktora smanjuje trauma tkiva i mogućnost krvarenja.



#### *1.4 Monitoring hemodinamike*

Monitoring hemodinamike se odnosi na praćenje funkcija kardiovaskularnog sistema. On se ranije, u nekardijalnoj hirurgiji, obično zasnivao na kontinuiranoj elektrokardiografiji (EKG), intermitentnom merenju krvnog pritiska, saturacije kiseonika u krvi i praćenju diureze. Sa povećanim rizicima intraoperativnih i postoperativnih komplikacija uvodi se i dodatni monitoring centralnog venskog pritiska i invazivnog arterijskog merenja krvnog pritiska. Terapija vođena ovakvim monitoringom uglavnom se zasniva na postizanju i održavanju normalnih vrednosti AKP čija vrednost nije dovoljna za procenu UVS-a i volumena oksigenisane krvi koja stiže do tkiva i ishranjuje ih. Vazokonstrikcija može normalizovati krvni pritisak iako može i dalje postojati loša tkivna perfuzija. Suprotno tome, pod dejstvom anestetika nastaje redukcija autonomnog tonusa i pad AKP iako je očuvan normalni intravaskularni volumen tečnosti.

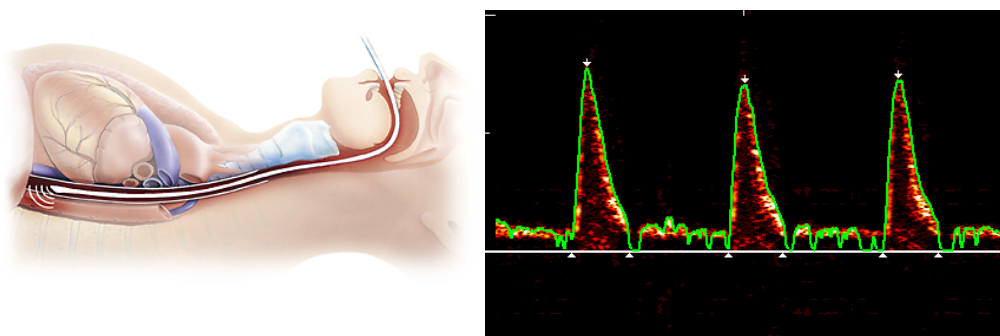
Jedan od najznačajnijih faktora koji je i uslov za odgovarajuću funkciju kardiovaskularnog sistema je UVS-a i MVS-a. Procena srčanog učinka bi trebalo uvek da se zasniva na njihovim vrednostima. UVS zavisi od kontraktilnosti miokarda i end-dijastolnog volumena srca, koji zavisi od apsolutnog volumena krvi i stepena konstrikcije krvnih sudova. U današnje vreme postoje različite mogućnosti monitoringa hemodinamike i intraoperativne nadoknade tečnosti. Monitoring koji se zasniva na proceni MVS-a je najefikasniji u lečenju pacijenata ukoliko se koristi u cilju olakšavanja i bolje procene primene algoritma za hemodinamsku optimizaciju pacijenata.

Idealan hemodinamski monitoring trebalo bi da omogući sledeće: pouzdano merenje relevantnih varijabli, laku interpretaciju podataka, da se lako i brzo koristi, da daje "real-time" podatke, da nije štetan za pacijenta, da nije skup i da se izmerene varijable mogu koristiti za vođenje terapije. Naravno, idealan hemodinamski monitoring ne postoji (64).

U današnje vreme postoje brojni uređaji koji omogućavaju praćenje i merenje promena vrednosti UVS-a i MVS-a. Transtorakalna i transezofagealna ehokardiografija

omogućava trenutnu procenu fluidnog statusa, miokardne funkcije i odgovora na terapiju tečnostima. Njihova upotreba u cilju kontinuiranog monitoring je nepraktična i koristi se u kardio-hirurgiji gde postoje jasni vodiči i preporuke za perioperativni tretman pacijenata. Primena plućnog arterijskog katetera i intrapulmonalna termodilucija uvedena je 1970 godine kao prvi hemodinamski monitor. Njegova upotreba je od posebnog značaja kod selektovane grupe pacijenata i samo u uslovima kada operater i institucija imaju iskustva u njegovom postavljanju, interpretaciji podataka i njegovom održavanju. Postoji čitav niz uređaja čiji se princip delovanja zasniva na analizi arterijskog talasa, zatim kalibrisani i nekalibrisani uređaji koji koriste “puls-contour” analizu.

Mogućnost neinvazivnog i relativno lakog merenja UVS i MVS-a daje primena ezofagealnog Dopler monitora za ciljanu i optimizovanu nadoknadu tečnosti. Princip primene Ezofagealnog Dopler Monitora (EDM) se zasniva na postizanju optimalnog “preload-a” upotrebom tečnosti, vazoaktivnih lekova, pomoću algoritma za optimizaciju udarnog volumena, da bi se postigao dobar udarni volumen, srčani indeks i dopremanje kiseonika u tkiva.



*Slika 4. Položaj sonde i izgled pravilne krivulje dobijene ezofagealnom Dopler sondom*

U skladu sa tim, cirkulatorne promene nastale intraoperativno ili postoperativno uočavaju se rano, onog momenta kad se dese, te kliničar može pravovremeno da odreaguje korekcijom volumena ili odgovarajućim vazoaktivnim lekovima. Ceo sistem se sastoji od ezofagealne sonde i monitora sa kojim se ona povezuje. Ezofagealna sonda se plasira do nivoa descendentne aorte, a protok krvi kroz

nju se na ekranu monitora prikazuje karakterističnom krivuljom uz jasan zvučni efekat, koji osigurava tačnu postavku sonde (Sika 4).

#### *1.4.1 Upotreba monitora u proceni postojanja odgovora na terapiju tečnostima (Fluid responsiveness)*

Jedan od ciljeva perioperativnog lečenja je da se izbegne kiseonični deficit u tkivima. Ukoliko je potrebno intervenisati sa tečnostima odnosno infuzionim rastvorima, važno je i proceniti odgovor pacijenta na primenu istih. Kliničar bi trebalo da proceni da li je pacijent “fluid-” odnosno “preload-responsive”, odnosno da li na dati bolus tečnosti (“fluid challenge”) postoji porast u UVS-a.

Statični pokazatelji “preload” statusa su centralni venski pritisak, plućni arterijski okluzioni pritisak, ventrikularni end-dijastolni volumen. Smatra se da nemaju dobru prediktivnu vrednost iz razloga što veza između srčane rezerve, vaskularne rezerve i kontraktilnosti miokarda je veoma složena da bi se mogla pravilno prikazati jednim merenjem. Dinamski parametri “preload” statusa omogućavaju utvrđivanje fizioloških promena koje utiču na ventrikularni “preload”. Merenje promena UVS-a i MVS-a pre i nakon davanja bolusa tečnosti daje uvid u postojanje odgovora komora na terapiju tečnostima.

#### *1.5 Ciljana nadoknada tečnosti (Goal-Directed Fluid Therapy)*

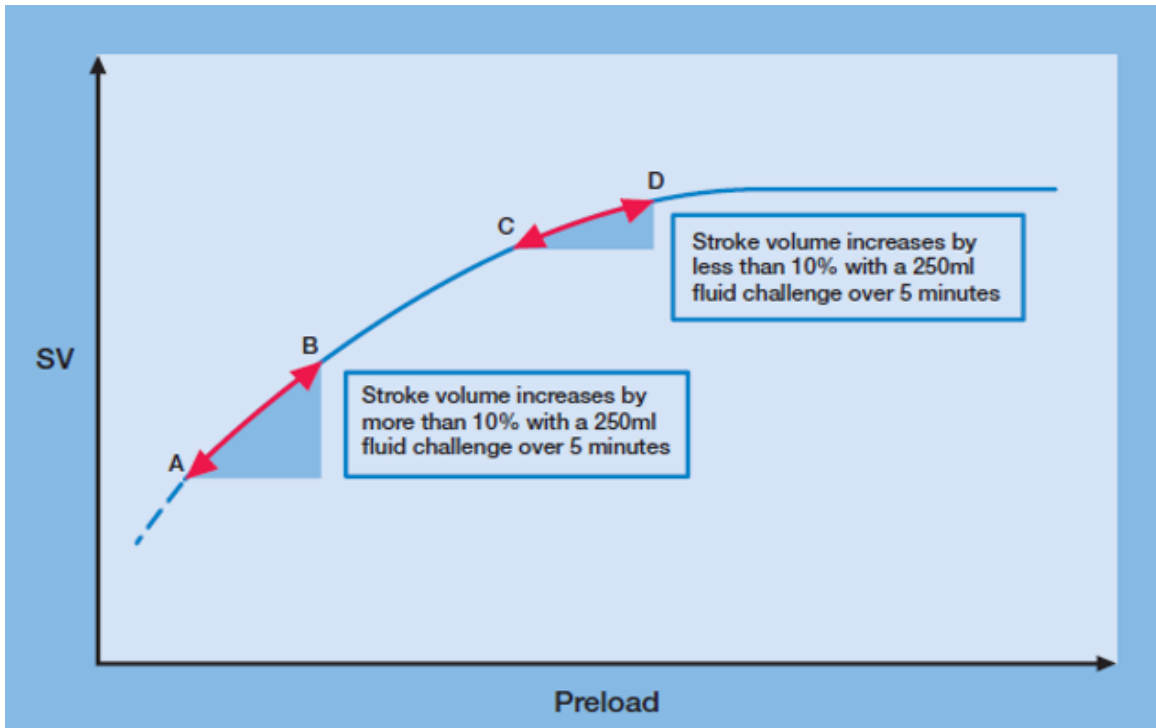
U dosadašnjoj anesteziološkoj praksi postojali su različiti režimi davanja tečnosti, koji sa sobom nose različite željene i neželjene efekte u vidu hiper/hipovolemije. Oba ova stanja mogu izazvati disfunkciju kardiovaskularnog sistema i kao posledicu multi-organska oštećenja usled disbalansa potrebe i dopremanja kiseonika u tkiva.

Optimizovana nadoknada tečnosti u perioperativnom periodu ima za cilj da poboljša ishod hirurškog lečenja i lečenja kritično obolelih pacijenata. Ciljana nadoknada tečnosti je termin koji se koristi već skoro 30 godina i zasniva se na optimizovanoj nadoknadi tečnosti i postizanju i održavanju hemodinamske stabilnosti.

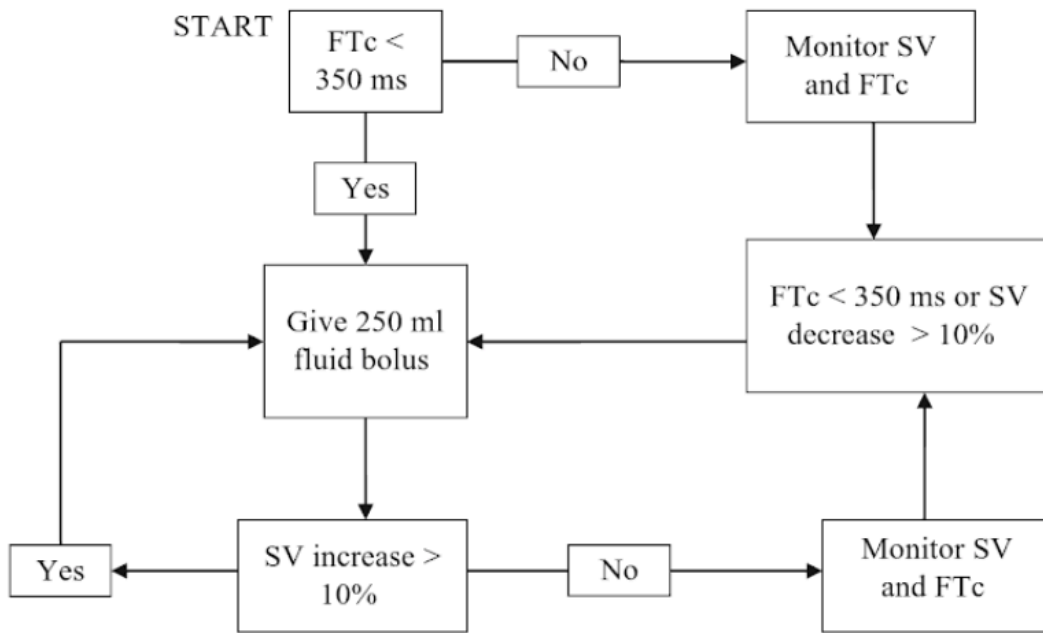
Optimizacija tkivne perfuzije odnosi se na korigovanje i poboljšanje UVS-a, Hb (hemoglobina) i SaO<sub>2</sub> (saturacije kiseonika) do popravljavanja DO<sub>2</sub> upotrebom tečnosti, vazoaktivnih lekova i eritrocita. Pet studija na pacijentima koji se podvrgavaju kolorektalnoj hirurgiji pokazale su smanjenje morbiditeta i mortaliteta kod onih pacijenata kod kojih je vršena optimizacija tkivne perfuzije primenom ciljane nadoknade tečnosti pomoću minimalno invazivnog ezofagealnog Dopler monitoring (69-73). Sve ove studije koristile su “10% algoritam” za optimizaciju UVS-a u kombinaciji sa Flow Time corrected (FTc) parametrom u proceni “fluid responseveness”-a. Tipičan algoritam prikazan je na slici 5.

Protokol optimizacije udarnog volumena, podrazumeva davanje tzv. “fluid challenge”-a. “Fluid challenge” je test opterećenja tečnošću i sastoji se u davanju 250 ml fluida u bolusu, nakon čega se prati odgovor. EDM obezbeđuje kontinuirano, tzv. “beat to beat” praćenje odgovora cirkulacije na test, sve do optimizacije i hemodinamske stabilizacije. Svaki porast ili pad UVS-a više od 10% u odnosu na prethodno izmerenu vrednost zahteva novi bolus tečnosti.

Frank-Starling-ova krivulja objašnjava primenu protokola optimizacije udarnog volumena, slike 5. i 6. : na dodavanje iste količine tečnosti, tj. istog povećanja end-dijastolnog volumena, UVS hipovolemičnog pacijenta će porasti preko 10% (uzlazni deo krive), dok će UVS volumenski optimizovanog pacijenta porasti za manje od 10%, što znači da smo se približili plato fazi krive i optimalnom radu ćelija srčanog mišića u odgovoru na volumen, što indikuje prestanak davanja tečnosti pacijentu. U plato fazi krive, kada je pacijent normovolemičan, dalje povećanje volumena neće dati porast UVS, jer su mišićne ćelije maksimalno rastegnute. Dakle, porast UVS-a preko 10% ukazuje da pacijent nije normovolemičan, tj. da je “fluid responsive”.



*Slika 5. Frank-Srtarlingova krivulja*



*Slika 6. Protokol optimizacije udarnog volumena na osnovu UVS-a i FTc-a. Preuzeto iz Wakeling H.G et al., Br J Anesth, 2005.p.634-42*

## *1.6 Infuzioni rastvori*

Infuzioni rastvori mogu se podeliti na kristaloidne i koloidne rastvove. Ove dve vrste rastvora razlikuju se u brojnim fizičkim, hemijskim i fiziološkim osobinama. Izbor odgovarajućeg rastvora za optimalnu intraoperativnu nadoknadu još uvek je tema brojnih neslaganja i brojnih studija.

### *1.6.1 Kristaloidni rastvori*

Rastvori neorganskih jona i malih organskih molekula u vodi čine kristaloide. Kristaloidni rastvori slobodno difunduju kroz semipermeabilne membrane ekspandirajući cirkulišući volumen i intersticijum (shodno gradijentu hidrostatskog pritiska) i intracelularni prostor (shodno gradijentu osmotskog pritiska) (15). Iako povećavaju intravaskularni volumen i popravljaju hemodinamiku, njihova efikasnost je prolazna i traje kraće u odnosu na koloide. Procenjeno je da se zadržavaju do 30 minuta u intravaskularnom prostoru. Da bi se postigla optimalna ekspanzija plazme potrebne su velike doze kristaloida. Infuzija velikih doza uzrok je tkivnog edema. Tkivni edem povećava difuzionu distancu u tkivima i kompresiju malih krvnih sudova i kapilara što sve zajedno kompromituje perfuziju i oksigenaciju tkiva. Kristaloide su osnovni rastvori za perioperativnu nadoknadu tečnosti. Smatra se da veliki volumeni kristaloida smanjuju koloidno onkotski pritisak i doprinose nastanku edema pluća i creva (65). Izotonični rastvori, poput Hartman ili Ringer Laktat rastvora, se koriste za velike volumene infuzija, ali se od datog volumena samo 20% zadrži intravaskularno a ostatak distribuira u intersticijum. Zbog toga su veliki volumeni kristaloida neophodni za postizanje i održavanje dovoljnog cirkulatornog volumena i krvnog pritiska (66).

Primena kristaloidnog rastvora u inicijalnoj nadoknadi volumena, potencira aktivaciju polimorfonukleara koja je udružena sa organskim lezijama prevashodno pluća (15).

Zbog svega navedenog veliki volumeni kristaloida su udruženi sa pojavom gastrointestinalne disfunkcije i usporenog oporavka funkcije creva.

Prednost kristaloida ogleda se u odsustvu anafilaktičih reakcija kao i povoljnijoj ceni u odnosu na koloide.

### *1.6.2 Koloidni rastvori*

Koloidni rastvori su dispergovani rastvori različitih krupnih molekulskih supstanci u vodi. Ne prolaze semipermeabilne membrane zbog čega ekspandiraju samo cirkulišući volumen, shodno gradijentu onkotskog pritiska. Koloidi su vrlo potentni plazma ekspanderi jer su to rastvori makromolekula koji povećavaju koloidno osmotski pritisak krvi, ostaju od 12 do 24 h u vaskularnom koritu, vezuju i zadržavaju tečnost u vaskularnom koritu i sprečavaju njen gubitak u intersticijum (15). Dele se na polusintetičke rastvore (hidroksietil skrob, želatini i dekstrani) i na prirodne (albumini, plazma proteinske frakcije, sveže smrznutu plazmu, rastvore imunoglobulina). Zbog veće molekulske mase, koloidi povećavaju intravaskularni volumen efikasnije od kristaloida. Utvrđeno je da koloidi poboljšavaju transport kiseonika, miokardnu kontraktilnost i MVS (67, 68).

Rastvori hidriksietil skroba (Hydroxyethyl Starch, HES) sintetišu se iz amilopektina, granajućeg polimera D-glukoze dobijenog iz kukuruznog skroba koji je vrlo sličan humanom glikogenu. Hidroksietilacija molekula usporava hidrolizu koju vrše nespecifične amilaze u krvi. Stepenn molarne substitucije (broj hidroksietil grupa na jedinicu glukoze) je glavna determinanta poluživota HES-a u cirkulaciji. Brzina prelaska koloida kroz endotelnu barijeru kapilara u intersticijalni prostor i preko renalnih glomerula u urin zavisi od veličine molekula i karakteristika površine kroz koju prolaze. Molekuli ispod 50 000 Daltona se brzo izlučuju putem bubrega. Veći molekuli se zadržavaju intravaskularno i mogu biti preuzeti od strane tkiva i ćelija retikuloendotelnog sistema (15).

Najbolji pokazatelj veličine i dužine ekspanzije plazma volumena su intravaskularni polu-život i frakcija datog volumena koja se zadržala u cirkulaciji nakon određenog vremena. Devedeset minuta nakon infuzije 1L HES rastvora nastaje ekspanzija plazma volumena od 0.7-0.8L (79).

Najjači efekat koloidnih rastvora zasniva se na promeni reologije krvi. Koloidi smanjuju viskoznost krvi prostom hemodilucijom i zato popravljaju protok krvi (80). Veličina ovog efekta je proporcionalna stepenu ekspanzije plazme i zato je ovaj efekat veći kod rastvora veće molekulske mase HES molekula.

Svi polusintetski koloidi utiču na hemostazu. HES rastvori imaju različit uticaj na hemostazu u zavisnosti od molekulske težine HES molekula. Molekuli velike težine uzrokuju koagulopatije što se dovodi u vezu sa povećanim krvarenjem u toku operacije. Smatra se da je rizik od krvarenja kod upotrebe HES molekula srednje i male molekulske težine minimalan (81). Ostala neželjena dejstva su nagomilavanje u intersticijumu, anafilaktoidne reakcije. Preporučene dnevne doze ovog rastvora su 50 mg/kg.

U našoj zemlji se najviše koriste HES 130/0.4 (Voluven), rastvor treće generacije sa boljim farmakokinetičkim, farmakodinamskim i farmakološkim svojstvima (15).

### *1.6.3 Kombinovana primena kristaloidnih i koloidnih rastvora*

Kristaloidi imaju kratak intravaskularni poluživot, dok koloidi ostaju duže u vaskularnom koritu. Obe vrste rastvora imaju svoje prednosti i mane. Kombinacija ove dve vrste rastvora mogla bi da umanja nedostatke svakog rastvora pojedinačno i da sinergistički pojača prednosti svakog od ove dva rastvora. Nekoliko studija do sad je poredilo ove režime davanja tečnosti u njihovim ekvipotentnim volumenima (82-85).

### *1.7 Perioperativna nadoknada tečnosti*

Perfuzija tkiva u perioperativnom periodu najčešće je izmenjena kao rezultat smanjene perfuzije organa udružene sa niskim MVS-om i/ili hipotenzijom. Mikrocirkulatorne promene nastaju pod dejstvom različitih faktora poput hipovolemije,



oštećene srčane funkcije, vazoplegije, anestetika, hirurške traume, ishemijsko/reperfuzionih povreda tkiva i sepse. Težina i dužina delovanja ovih faktora utiče na ishod lečenja pacijenata. Učestalost, poreklo i težina mikrovaskularnih promena zavisi ne samo od delovanja ovih faktora već i od predisponirajućih faktora samog pacijenta kao što su starost, hronične kardiovaskularne bolesti, metabolički poremećaji, ciroza itd. Infuzioni rastvori dati u perioperativnom periodu imaju za cilj da povećanjem priliva krvi u srce povećaju perfuziju organa i tkiva. Postojanje svih ovih udruženih faktora takođe utiče na mikrovaskularni odgovor na tečnosti.

Hipovolemija (krvarenje) i oštećena srčana funkcija (postojeća ili indukovana anestheticima) jesu uzrok pada MVS-a i time uzrok redukcije perfuzije organa, pogotovu manje vitalnih poput mišića, bubrega i splahnikusa. Anestezija, tkivna trauma i ishemijske povrede obično su udružene sa aktivacijim inflamatorne i koagulacione kaskade koje dovode do disfunkcije endotela. Usled nastale disfunkcije smanjuje se gustina funkcionalnih kapilara i nastaje heterogena perfuzija organa. U funkcionalnim krvnim sudovima protok je obično mnogo veći u odnosu potrebe tkiva za kiseonikom. Ovakve promene mikrocirkulacije dovode do stvaranja zona hipoksije u blizini dobro prokrvljenih zona što objašnjava pojavu visokog novoa laktata i venske saturacije kiseonikom. Ovakvi poremećaji su obično reverzibilni ako su uzrokovani anestezijom i hirurškom traumom dok su u septičnim stanjima mnogo teži i zadržavaju se duže.

Nekontrolisana primena infuzionih rastvora nosi rizik razvoja dilucione koagulopatije. Uticaj hemodilucije na mikrocirkulaciju je dvojak. Hemodilucija smanjuje kiseonični transportni kapacitet krvi, što može da poremeti perfuziju tkiva, ali i smanjuje viskoznost krvi što može imati suprotne efekte na mikrocirkulaciju. Kako je otpor proticanju krvi proporcionalan viskoznosti krvi, smanjenje hematokrita može ubrzati kretanje eritrocita. Neophodno je ipak održavati minimalnu viskoznost krvi zbog otvaranja malih krvnih sudova. Pri niskim vrednostima hematokrita, zbog male viskoznosti lako kolabiraju krvni sudovi i time se pogoršava perfuzija tkiva.

Zbog povećane permeabilnosti kapilara, nekontrolisano davanje tečnosti može uzrokovati nastanak tkivnog edema. Edem povećava difuzionu distancu za kiseonik u

tkivu. Mnogo veću opasnost predstavlja porast intersticijalnog pritiska koji edem stvara, pogotovu na nivou splahnjanih organa. Minimalan porast intersticijalnog pritiska udružen je sa narušavanjem mikrovaskularne perfuzije i adhezijom leukocita za endotel krvnih sudova. Poboljšanje mikrovaskularne perfuzije postoji kod pacijenata koji dobijaju rastvore u skladu sa potrebama i dobrim odgovorom miokarda u vidu povećanja MVS-a. Međutim, nije uvek porast MVS-a praćen i poboljšanjem mikrovaskularne perfuzije. Veličina porasta mikrovaskularne perfuzije je u vezi i sa promenama vrednosti laktata koji omogućavaju njeno praćenje.

Terapija infuzionim rastvorima sprovodi se na osnovu promena u mikrocirkulaciji. Prema ranijim shvatanjima promene u makrocirkulaciji su predstavljale promene i na nivou mikrocirkulacije. Kod kritično obolelih pacijenata ova veza ne postoji. Takođe, da bi se održala dobra veza makro i mikrocirkulacije kod hirurških pacijenata neophodno je na vreme sprovesti odgovarajuću nadoknadu tečnosti (86).

### *1.8 Specifičnosti kolorektalnog karcinoma*

Kolorektalni karcinom je u svetu na trećem mestu kod muškaraca i na drugom mestu kod žena po učestalosti pojavljivanja. Petogodišnje preživljavanje je 64% i procenjuje se da u svetu umre 608 000 pacijenata od kolorektalnog karcinoma. On učestvuje sa 8% u smrtnosti od svih karcinoma i nalazi se na četvrtom mestu kao uzrok smrti od karcinoma u svetu. Karcinom kolona je bolest razvijenih zemalja. Najučestaliji je u severnoj Americi, Evropi, Australiji i Novom Zelandu (87).

Epidemiološki podaci ukazuju da inflamatorna bolest creva, konzumiranje cigareta, alkohola, starija životna dob (izuzetak čini familijarna adenomatozna polipoza, kada se javlja i kod mlađe populacije), veći unos crvenog mesa i slabija fizička aktivnost su udruženi sa većim rizikom nastanka kolorektalnog karcinoma.

Većina kolorektalnih karcinoma je po tipu adenokarcinoma, a ostali mnogo ređi kolorektalni karcinomi su tipa karcinoida, gastrointestinalnih stromalnih tumora, sitnoćelijskih karcinoma i limfoma (88). Metastaze u kolonu i rektumu su retke i

najčešće se dešavaju kod malignog melanoma i karcinoma dojke. Gotovo svi kolorektalni karcinomi, oko 95%, su po tipu adenokarcinoma koji nastaju iz intestinalnih žlezda (89).

### *1.9 Specifičnosti kolorektalne hirurgije*

Hirurško lečenje kolorektalnog karcinoma predstavlja najoptimalniji način lečenja ove maligne bolesti. Rezultati hirurškog lečenja zavise od stadijuma maligne bolesti, preoperativne pripreme, izvođenja adekvatne i sigurne operacije i postoperativne nege. Izbor hirurškog tretmana zavisi od anatomske lokalizacije lezije. Važan operativni onkološki princip podrazumeva ranu proksimalnu ligaciju krvnih sudova, izvođenje anatomske resekcije i anastomoze i minimalnu manipulaciju tumorskim tkivom.

Lezije desnog kolona rešavaju se desnom hemikolektomijom a levog kolona levom ili subtotalnom kolektomijom. Lezije transverznog kolona rešavaju se transverzalnom ili subtotalnom kolektomijom. Prednjom resekcijom se leče karcinomi gornjeg i srednjeg dela rektuma, dok se lezije donjeg dela rektuma rešavaju abdominoperinealnom resekcijom, koloanalnom ‘pullthrough’ ili transanalnom ekcizijom (90).

Preživljavanje hirurških pacijenata zavisi i od stadijuma maligne bolesti a glavne postoperativne komplikacije su krvarenje, infekcije i popuštanje anastomoza.

## **2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Proceniti uticaje primene kristaloidnih rastvora (kontrolna grupa) i kombinacije koloidnih i kristaloidnih rastvora (ispitivana grupa) i njihovih volumena na vrednosti udarnog i minutnog volumena srca tokom operacije.
2. Utvrditi razlike 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 među grupama.

### 3 MATERIJAL I METODE

#### 3.1 *Tip studije, mesto i vreme istraživanja*

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna klinička randomizovana studija koja je obuhvatila pacijente sa karcinomom debelog creva planirane za elektivnu hirurgiju, na Klinici za onkološku hirurgiju Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije u Beogradu, u periodu od februara 2015. do februara 2018 godine.

Studija je obuhvatila 80 bolesnika, ASA 1,2 i 3 statusa (American Society of Anesthesiologists - physical status classification), starijih od 18 godina koji su dali svoj informisani pristanak za ulazak u studiju. U studiju nisu ušli pacijenti sa ASA skorom većim od 3, pacijenti koji su se hitno operisali, imali koagulopatije, dekompenzovanu srčanu slabost, insuficijenciju jetre i bubrega i oni pacijenti koji su odbili da učestvuju u studiji.

#### 3.2 *Pacijenti*

Pacijenti su prostom kompjuterski generisanom randomizacijom bili podeljeni u dve grupe: kontrolnu i ispitivanu grupu. Obe grupe pacijenata su dobile poznate i dozvoljene infuzione rastvora prema hemodinamskom protokolu za optimizovanu odnosno ciljanu nadoknadu tečnosti. U kontrolnoj grupi nalazili su se pacijenti koji su primali samo kristaloidne rastvora, odnosno Hartmanov rastvor. U ispitivanoj grupi nalazili su se pacijenti koji su dobijali kombinaciju koloidnih rastvora, odnosno 6% Hidroksietil skroba 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.

Preoperativno, od pacijenata su u anesteziološkoj viziti uzeti anamnestički podaci, pacijentima je izmerena telesna težina i visina i obavljen je fizikalni pregled.

Pacijentima je određen ASA status, BMI (Body Mass Index), i određen nivo operativnog rizika upotrebom "Revised Cardiac Lee Score"-a. "Revised Cardiac Lee Score" koristi se za procenu rizika nastanka velikih kardioloških događaja (MACE, Major Adverse Cardiac Events) u koje spadaju infarkt miokarda, plućni edem, ventrikularna fibrilacija, srčani zastoj i kompletan srčani blok. Klasa I nosi 0.4% rizika, klasa II nosi 0.9% rizika, klasa III nosi 6.6% rizika i klasa IV nosi 11% rizika za nastanak

### *3.3 Preoperativna priprema i anestezija*

Na dan operacije pacijenti su premedicirani 30 minuta pre uvoda u anesteziju sa 0.5 mg atropina i sa flormidalom u dozi 0.07mg/kg im. Pre uvoda u anesteziju svi pacijenti su grejani 15 minuta i svi su dobijali 500 ml kristaloida.

Kod svih pacijenata sprovedena je kombinovana (regionalna i opšta endotrahealna) anestezija. Pre uvoda u anesteziju punkcijom periduralnog prostora, medijalnim pristupom, pacijentima je plasiran periduralni kateter u torakalnoj regiji (Th8-Th9) u cilju intraoperativne i postoperativne analgezije koja se sprovodila primenom 0.25% Chirocain-a i Fentanyl-a od 25 µg preko periduralnog katetera.

Pacijenti su uvođeni u opštu anesteziju primenom fentanyla u dozi 2 µg/kg i propofola u dozi od 2mg/kg. U cilju lakše intubacije primenjivala se intubaciona doza rokuronijuma od 1mg/kg a dalja relaksacija se održavala intermitentnom primenom istog, na 40 minuta, u dozi od 0.1mg/kg. Anestezija se održavala sevoranom, end-tidal koncentracijom 0.8 MAC-a (minimalna alveolarna koncentracija) i vrednostima BIS-a (bispektralni indeks) između 40 i 60, uz smešu gasova ana partes: kiseonik i vazduh. Analgezija se održavala kontinuiranom primenom 0.25% Chirocaina putem infuzione pumpe brzinom od 5 do 8 ml/h i niskim dozama remifentanila od 5ml/h preko infuzione pumpe. Pacijenti su se mehanički ventilirali a parametri ventilacije su se podešavali tako da se End-tidal vrednost ugljen dioksida (EtCO<sub>2</sub>) održavala u rasponu od 35 do 40 mmHg. Pacijenti su grejani na temperaturi od 37 do 39 °C vazдушnim čebetom i toplim rastvorima sa ciljem održavanja fiziološke centralne temperature tela.

Nakon uvoda u anesteziju pacijentima je plasirana nazogastrična sonda, ezofagealna Doppler sonda, temperaturna sonda, centralni venski kateter, arterijska linija.

Prema grupi kojoj pacijent pripada sprovodila se nadoknada tečnosti odgovarajućim rastvorom a u obe grupe uz poštovanje pravila hemodinamskog algoritma za optimizovanu ciljanu nadoknadu tečnosti. Pacijenti u obe grupe dobijali su preko jedne venske linije Hartmanov rastvor koji se primenjivao brzinom od 5 ml/h, preko druge venske linije dobijali su rastvor koji se koristio za “fluid challenge”. U kristaloidnoj grupi koristio se samo kristaloidni rastvor (Solutio Hartman), odnosno bolusi od 250ml rastvora za “fluid challenge”. U kolidno-kristaloidnoj grupi započinjao se “fluid challeng” bolusom od 250 ml koloida (6% Hydroxyethyl Starch) sve dok se ne potroši zadata doza od 10ml/kg za pacijenta određene telesne mase, a zatim se nastavljao “fluid challeng” sa bolusima od 250 ml kristaloida do kraja operacije.

#### 3.4 Hemodinamski algoritam:

- Nakon inicijalnog davanja bolusa od 250ml tečnosti (“fluid challenge”) meri se udarni volumen srca
- Ako je porast udarnog volumena srca manji od 10% od inicijalne vrednosti, prestaje se sa davanjem tečnosti
- Ako je porast veći od 10% daje se novih 250 ml i meri sve dok porast udarnog volumena nije manji od 10%.
- Pad udarnog volumena srca više od 10% od vrednosti prethodnog merenja zahteva novih 250 ml rastvora
- U slučaju hemodinamske nestabilnosti ili masivnog krvarenja, bolus tečnosti se povećava na 500 ml ako je FTc (Flow Time corrected) ispod 300 ms. Hemodinamski algoritam indikuje bolus davanje vazopresora kada srednji arterijski pritisak padne ispod 70 mm Hg ili davanje inotropa ako je srčani indeks ispod  $2.5 \text{ L/min/m}^2$  a udarni volume srca se ne može povećati daljim davanjem tečnosti.

U studiji smo koristili sledeće vazopresore: fenilefrin u dozi 100-300 mcg kada je vrednost SAP padala ispod 70 mmHg. Od inotropa koristili smo dobutamin. Titirirali

smo dozu dobutamina od 2.5-10mcg/kg/min, nakon čega smo ponovo vršili reevaluaciju hemodinamskih vrednosti. Nastavljali smo infuziju dobutamina do postizanja vrednosti SI od 2.5 L/min/m<sup>2</sup>.

### 3.5 *Merenja*

Merenja su se vršila tokom operacije i do 24 sata nakon operacije. Merenja su se zapisivala na uvodu u anesteziju, nakon sat vremena od početka, pred reverziju neuromuskularnog bloka (kraj anestezije) 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. Dobijene volumene tečnosti u intraoperativnom periodu kao i nakon 6 i 24 sata smo preračunavali po jedinici telesne težine. Bilans tečnosti koji predstavlja razliku unete i izgubljene tečnosti pratili smo nakon 24 i 48 sati. Uneta tečnost se odnosi na sve infuzione rastvora, krv i derivate krvi koje je pacijent dobio od početka operacije do jutra nakon operacije kao i do narednog dana. Izgubljena tečnost se odnosi na gubitke koji nastaju intraoperativnim i postoperativnim krvarenjem, diurezom, perspiracijom sa površine kože i disanjem, preko nazogastrične sonde kao i putem drenova i stoma u postoperativnom periodu. I ove gubitke smo merili od početka operacije do jutra nakon operacije kao i do narednog dana. Merena je i količina dobijene autologne krvi, kao i transfuzija eritrocita i plazme.

Registrovani su vazoaktivni lekovi koji su davani intraoperativno i postoperativno. Kod pacijenata su registrovane i beležene komplikacije u postoperativnom periodu do otpusta iz bolnice, praćeni su parametri postoperativnog oporavka u vidu dana do uspostavljanja peristaltike, pojave prve stolice i tolerancije na per os ishranu kao i dužina ostanka u Jedinici Intenzivnog Lečenja (JIL), odeljenju hirurgije (OH) i ukupno zadržavanje pacijenata u bolnici.

Na uvodu u anesteziju, nakon sat vremena i pred reverziju neuromuskularnog bloka, vršio se monitoring i beležile su se sledeće hemodinamske vrednosti: srčane frekvence (SF), srednjeg arterijskog pritiska (SAP), centralnog venskog pritiska (CVP), udarnog volumena srca (UVS), minutnog volumena srca (MVS), srčanog indeksa (SI),



FTc (flow time corrected), dopremanja kiseonika u tkiva ( $DO_2$ ), perifernog vaskularnog otpora (PVO), iz gasnih analiza vrednosti hemoglobina, hematokrita, bikarbonata, baznog ekscesa i laktata. Merene su vrednosti datih kristaloida u obe grupe i preračunavani volumeni na jedinicu telesne mase.

Hemodinamska stabilnost je postignuta pri vrednostima UVS od 60 do 100 ml/min i MVS od 4 do 8 L/min. Ostali značajni hemodinamski parametri su: SF od 60 do 90 otkucaja u minuti; SI od 2.5 do 4 L/min/m<sup>2</sup>; SVR od 800 do 1200;  $DO_2$  od 900 do 1150; CVP od 0 do 6 cm H<sub>2</sub>O, SAP 70 do 110 mm Hg.

### *3.6 Praćenje komplikacija i postoperativnog oporavka*

Komplikacije u postoperativnom periodu do otpusta iz bolnice su praćene prema Clavian-Dindo klasifikaciji koja težinu komplikacije meri prema ozbiljnosti terapije i intervencije koja se sprovodi u cilju njenog rešavanja.

#### Clavian-Dindo klasifikacija komplikacija:

*Grade 1:* Bilo koja devijacija od normalnog postoperativnog toka koja ne zahteva farmakološko lečenje, hiruršku, endoskopsku ili radiološku intervenciju.

*Grade 2:* Zahteva farmakološko lečenje, transfuziju krvi i parenteralnu ishranu.

*Grade 3:* Zahteva hiruršku, endoskopsku ili radiološku intervenciju i primenu opšte anestezije.

*Grade 4:* Životno-ugrožavajuće komplikacije koje zahtevaju i lečenje u jedinici intenzivnog, popuštanje jednog ili više organa

*Grade 5:* Smrtni ishod

U postoperativnom periodu praćene su pojave komplikacija i po svim organskim sistemima. Registrovane su sledeće komplikacije:

1. Kardiovaskularne: hipertenzija, aritmije, srčano popuštanje, akutni infarkt miokarda i srčani zastoj

2. Respiratorne: plućna embolija, Akutni Respiratorni Distress Sindrom (ARDS) i potreba za mehaničkom ventilacijom.
3. Renalne: nastanak akutne bubrežne insuficijencije koja je zahtevala ili nije zahtevala dijalizu
4. Cerebrovaskularne: cerebro-vaskularni insult i tranzitorni ishemični atak
5. Kognitivne: postoperativni delirijum, postoperativni kognitivni poremećaji
6. Gastrointestinalne: mučnina i povraćanje
7. Hirurške: akutno krvarenje, popuštanje anastomoza, infekcije i ileus

1. Kardiovaskularne komplikacije smo registrovali kao:

- Hipertenziju ukoliko postoji novonastali porast vrednost sistolnog arterijskog krvnog pritiska koja je veća ili jednaka 140 mm Hg i/ili vrednost dijastolnog krvnog pritiska koja je veća ili jednaka 90 mm Hg, pacijenata koji preoperativno nisu imali hipertenziju ili su imali terapijom korigovanu hipertenziju.
- Aritmije ukoliko postoji pojava bradikardija, tahikardija, iregularnog srčanog ritma (flater ili fibrilacija), prevremene srčane kontrakcije.
- Srčano popuštanje ukoliko postoji akutno nastalo ili pogoršanje postojeće srčane slabosti koje se manifestuje kao edem pluća ili kao kardiogeni šok.
- Akutni infarkt miokarda ukoliko postoji pojava ST elevacije na elektrokardiogramu, porast kardiospecifičnih enzima koji može i ne mora biti praćeni pojavom bola u grudima.
- Srčani zastoj ukoliko postoji prestanak srčanog rada koje zahteva mere kardio-pulmonalne reanimacije.

2. Respiratorne komplikacije smo registrovali kao:

- Plućnu emboliju ukoliko postoji pojava dispneje, promena na radiografskom snimku pluća, promena na elektrokardiogramu, porasta D-dimera, promena na skeneru pluća, pogoršanje gasnih analiza arterijske krvi.
- ARDS ukoliko postoji akutna plućna infekcija ili akutni plućni edem koji se manifestuju bilateralnim plućnim infiltratima potvrđenim na skeneru pluća, teškom i refraktarnom hipoksemijom i teškom dispnejom koja je praćena potrebom za mehaničkom ventilacijom.

3. Renalne komplikacije smo registrovali kao:
  - Nastanak akutne bubrežne komplikacije koja je zahtevala dijalizu.
  - Nastanak akutne bubrežne komplikacije koja je mogla da se terapijski reši unutar 12 sati od njenog nastanka.
  
4. Cerebrovaskularni insult smo registrovali kao naglo nastali nekonvulzivni neurološki poremećaj koji traje duže od 60 minuta, dok je tranzitorni ishemijski atak pojava neurološkog deficita koji se povlači do 60-og minuta od nastanka ispada.
  
5. Kognitivne komplikacije smo registrovali kao:
  - Postoperativni kognitivni poremećaj, odnosno akutno nastalu moždanu disfunkciju, promenu ili fluktuaciju bazalnog mentalnog statusa, gubitak pažnje, dezorganizovano mišljenje
  
6. Gastrointestinalne komplikacije smo registrovali kao mučninu i povraćanje koje perzistiraju 48 sati nakon operacije i ne prolaze na uobičajenu antiemetičnu terapiju.
  
7. Hirurške komplikacije smo registrovali kao:
  - Akutno krvarenje praćeno znacima akutne hipovolemije.
  - Popuštanje crevnih anastomoza koje se reoperacijom potvrđuje.
  - Hiruršku infekciju koja se manifestuje prisustvom crvenila, gnojnog iscedka ili dehiscencije šavova.
  - Ileus prisutan nakon trećeg dana od operacije

Od parametara postoperativnog oporavka meren je broj dana od operacije do pojave peristaltike, prve stolice i vreme kada je uspostavljena tolerancija na per os ishranu. Tolerancija na per os ishranu podrazumeva mogućnost per os unosa vode i bistrnih rastvora po uspostavljanju peristaltike, a nakon 4 sata prelaska na kašastu a zatim i čvrstu hranu.

Kod pacijenata je mereno vreme, u danima, provedeno u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) od dana operacije, na odeljenju od izlaska iz JIL-a do otpusta i ukupan broj dana koji su pacijenti proveli u bolnici od dana operacije do otpusta iz bolnice.

### 3.7 Statistička obrada podataka

Podaci prikupljeni u preanestetičkoj viziti bolesnika, intraoperativni i postoperativni podaci, uneti su u elektronsku bazu podataka pomoćnog namenskog programa Excell. Korišćen je statistički programski paket SPSS for Windows (23.0). Od metoda deskriptivne statistike koristile su se metode centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija, koeficijent varijacije, minimalna i maksimalna vrednost). Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Potrebna veličina uzorka izračunata je na osnovu primarnog cilja istraživanja i uzet je minutni volumen srca (Cardiac Output) kao jedan od najpouzdanijih i najčešćih parametara za procenu hemodinamske stabilnosti. Na osnovu podataka iz literature, prosečne vrednosti minutnog volumena srca bile su:  $5,1 \pm 1,4$  l/min u grupi gde su korišćeni kristaloidi, a u grupi gde je korišćen HES  $5,8 \pm 1,6$  l/min. Uzimajući u obzir ovu razliku u prosečnim vrednostima minutnog volumena srca, između napred navedenih uzoračkih populacija ispitanika, i vrednosti  $\alpha=0,05$  i  $\beta=0,2$  ( $\alpha=0,05$  predstavlja nivo značajnosti a  $\beta=0,2$  pokazatelj je statističke moći testa), izračunata je potrebna veličina uzorka od po 35 ispitanika u svakoj grupi.

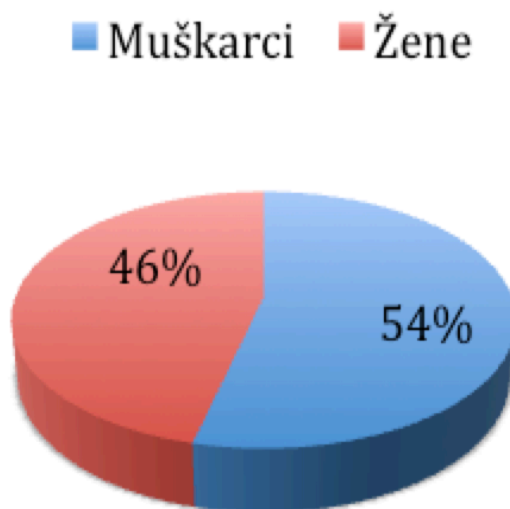
Hi kvadrat test je bio korišćen za ispitivanje razlike u učestalosti posmatranih kategorijalnih obeležja posmatranja između ispitanika u posmatranim grupama sa različitim načinima intraoperativne nadoknade tečnosti. Izbor testova kod numeričkih obeležja posmatranja, zavisio je od tipa raspodele podataka. Za ispitivanje normalnosti raspodele korišćeni su Kolmogor-Smirnov i Shapiro-Wilk testovi. Za poređenje između kontrolne i ispitivane grupe koristili su se Wilcoxon rank sum, Pearson's chi-square and Fisher-ov egzaktan test.

Metode analize preživljavanja su se koristile za dužinu ostanka u JIL-u, na hirurškom odeljenju i za totalni ostanak u bolnici: Kaplan-Meier metod; mediana analize preživljavanja sa intervalom poverenja od 95; log-rank test.

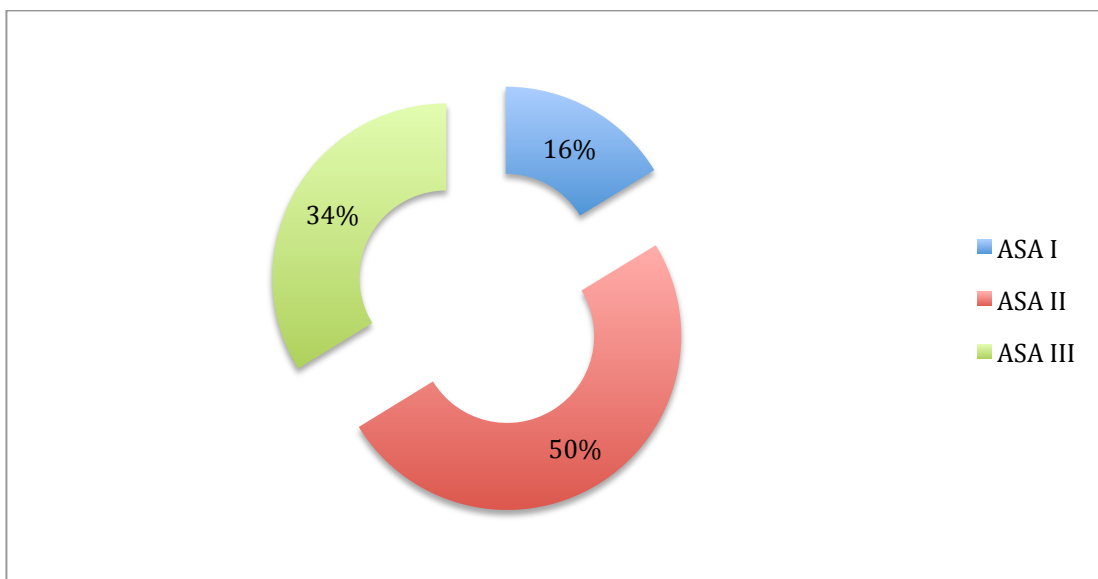
## 4 REZULTATI

### 4.1 Demografske karakteristike pacijenata

Od ukupno 80 pacijenata koji su ušli u studiju 53.8% činili su muškarci dok je žena bilo 46.3%, Grafikon 1, (Tabela 1). Prosečna starost svih ispitanika bila je 63.2 godine a prosečan Body Mass Index (BMI) 25.9 kg/m<sup>2</sup>, (Tabela 1). Najzastupljeniji su bili pacijenti ASA II statusa (American Society of Anesthesiology) sa 50%, (Grafikon 2, Tabela 1). 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 (Klasa II) kod najvećeg broja pacijenata, 76.3%, (Tabela 1).



**Grafikon 1.** Distribucija učestalosti bolesnika prema polu u celoj grupi



**Grafikon 2.** Distribucija učestalosti ASA statusa u celoj grupi

Kontrolnu grupu činilo je 42 pacijenta a ispitivanu grupu 38 pacijenata. U kontrolnoj grupi bilo je 61.9% muškaraca a žena 38.1%, dok je u ispitivanoj grupi bilo 44.7% muškaraca i 55.3% žena. Prosečna starost pacijenata u kontrolnoj grupi bila je 63.2 godine a u ispitivanoj grupi 63.18 godina. Grupe su bile homogene po svim osnovnim karakteristikama pacijenata i konkomitantnim oboljenjima (Grafikon 3, Tabela 1).

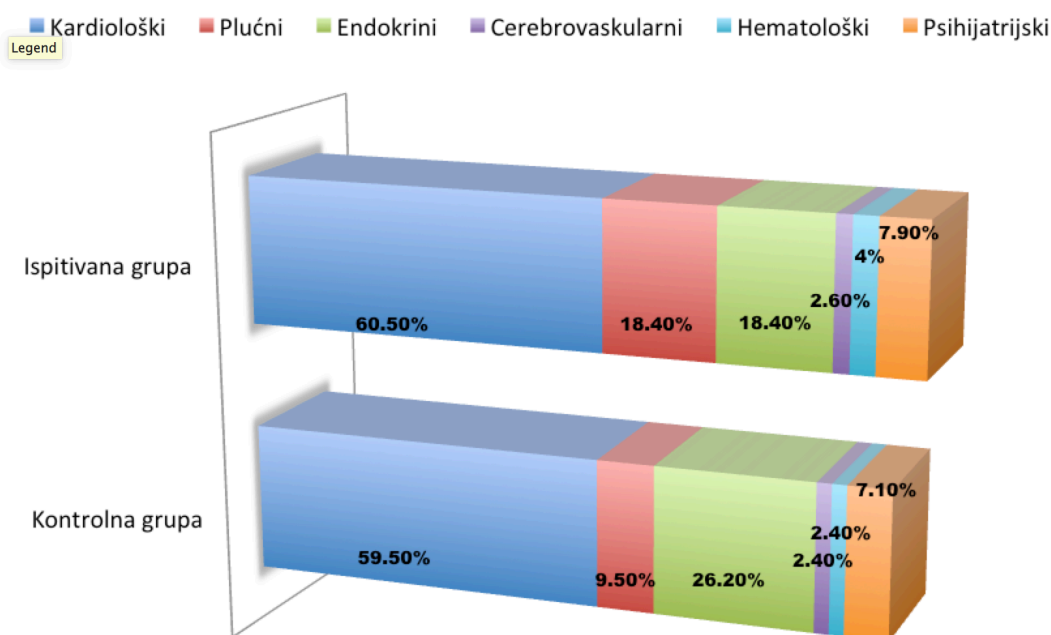
**Tabela 1.** Osnovne karakteristike ispitivanih pacijenata u celoj grupi i po grupama

Karakteristike	Deskriptivni podaci			Fišerov test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Pol n (%)</i>				
Muški	43 (53.8)	26 (61.9)	17 (44.7)	ns <sup>2</sup>
Ženski	37 (46.3)	16 (38.1)	21 (55.3)	
<i>Starost (godine)</i>				
Prosek (SD)	63.2 (12.4)	63.2 (13.4)	63.18 (11.3)	ns <sup>1</sup>
Mediana (Opseg)	64 (23-86)	64.5 (24-81)	63.5 (23-86)	
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>				
Prosek (SD)	25.9 (3.9)	25.6 (3.9)	26.2 (3.9)	ns <sup>1</sup>
Mediana (Range)	26.2 (18.3-37)	26.2 (18.3-33.7)	26.1 (19.8-37.0)	
<i>ASA status n (%)</i>				
I	13 (16.3)	10 (23.8)	3 (7.9)	ns
II	40 (50)	17 (40.5)	23 (60.5)	
III	27 (33.8)	15 (35.7)	12 (31.6)	

<i>Komorbiditeti (pisustvo)</i>				
<i>n (%)</i>	55 (68.8)	29 (69.1)	26 (68.4)	ns <sup>2</sup>
Kardiološki	48 (60)	25 (59.5)	23 (60.5)	ns <sup>2</sup>
Arterijska hipertenzija	44 (55)	23 (54.8)	21 (55.3)	ns <sup>2</sup>
Angina pectoris	6 (7.5)	2 (4.8)	4 (10.5)	ns
Akutni infarkt miokarda	4 (5)	2 (4.8)	2 (5.3)	ns
Perkutana koronarna intervencija	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.6)	ns
Atrialne aritmije	4 (5)	1 (2.4)	3 (7.9)	ns
Ventrikularne aritmije	5 (6.3)	3 (7.1)	2 (5.3)	ns
Kompenzovana srčana slabost	7 (8.8)	2 (4.8)	5 (13.2)	ns
Cerebrovaskularni insult	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (2.6)	ns
Hronična obstruktivna boleš pluća	11 (13.4)	4 (9.5)	7 (18.4)	ns
Restriktivne boleš pluća	-	-	-	-
Endokrini i metabolički poremećaji	18 (22.5)	11 (26.2)	7 (18.4)	ns
Diabetes mellitus				
insulin zavistan	12 (15)	7 (16.7)	5 (13.2)	ns <sup>2</sup>
insulin nezavistan	3 (3.8)	1 (2.4)	2 (5.3)	ns
Hipotireoidizam	6 (7.5)	4 (9.5)	1 (2.6)	ns
Hipertireoidizam	-	-	-	-
Hematološke boleš	2 (2.5)	1 (2.4)	1 (4)	ns
Psihijatrijska oboljenja	6 (7.5)	3 (7.1)	3 (7.9)	ns
<i>Lee's revised cardiac risk index n (%)</i>				
II	61 (76.3)	33 (78.6)	28 (73.7)	ns
III	14 (17.5)	7 (16.7)	7 (18.4)	
IV	5 (6.3)	2 (4.8)	3 (7.9)	
Total patients	80	42 (100)	38 (100)	-

BMI-Body Mass Index, ASA- American Society of Anesthesiology, ns-not statistically significant, <sup>1</sup>Wilcoxon rank sum test, <sup>2</sup>Pearson's chi-square test





**Grafikon 3.** Distribucija bolesti u grupama

#### 4.2 Hirurgija i preoperativna terapija

**Tabela 2.** Ranije operacije, preoperativne i hirurške karakteristike

Karakteristike	Deskriptivni podaci			Fišer test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
Ranije operacije, n %	22 (27.5)	8 (19.1)	14 (36.8)	ns <sup>2</sup>
Preoperativno lečenje, n %				
Neoadjuvantna hemioterapija	29 (36.3)	15 (35.7)	14 (36.8)	ns <sup>2</sup>
Preoperativno zračenje, n %	9 (11.3)	4 (9.5)	5 (13.2)	ns
Dužina anestezije (min)				
Prosek (SD)	136.2 (52.8)	140.1 (54.26)	131.8 (50.1)	ns <sup>1</sup>
Mediana (Opseg)	120 (60-340)	120 (60-340)	120 (60-300)	
Dužina hirurgije (min)				
Prosek (SD)	117 (52.2)	119.5 (51.6)	114.2 (53.5)	ns <sup>1</sup>
Mediana (Opseg)	107.5 (20-320)	110 (30-320)	102.5 (20-280)	

KRH-Kolo-rektalna hirurgija, ns: not statistically significant, <sup>1</sup> Wilcoxon rank sum test, <sup>2</sup> Pearson's chi-square test

Prosečna dužina anestezije u celoj grupi bila je 136.2 minuta, a hirurgije 117 minuta. Od svih pacijenata 27.5% je imalo ranije operacije, 36.3% je dobilo neoadjuvantnu hemioterapiju a 11.3% je imalo preoperativno zračenje (Tabela 2).

Ne postoji statistički značajna razlika u dužini anestezije i hirurgije među grupama. Nema statistički značajne razlike među grupama u broju pacijenata koji su primili hemio i radioterapiju i imali ranije operacije (Tabela 2).

#### 4.3 Hemodinamske varijable po grupama

Vrednosti hemodinamskih varijabli za celu grupu kao i za kontrolnu i ispitivanu grupu prikazane su u tabelama 3, 4, 5,6, 7,8 i 9 i na grafikonima 4,5,6,7,8.

**Tabela 3.** Intraoperativno i postoperativno izmeren invazivni srednji arterijski pritisak (SAP) u celoj grupi i po grupama

Srednji arterijski pritisak (mm Hg)	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	82.3 (16.5)	82.4 (18.7)5)	82.2 (13.7)	ns
Medijana (Opseg)	82 (42-136)	81.5 (42-136)	82.5 (53-108)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	81.28 (16.6)	83.4 (17.7)	78.9 (15)	ns
Medijana (Opseg)	80 (45-120)	80 (52-120)	80 (45-120)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	81 (18.5)	80.4 (17)	81.7 (20.3)	ns
Medijana (Opseg)	84 840-117)	82 (38-117)	84.5 (40-114)	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	90.4 (13.2)	89.8 (91.1)	91.1 (14.3)	ns
Medijana (Opseg)	88.5 (61-119)	86.5 (61-119)	91.5 (65-119)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	86 (14.2)	85.6 (15.	86.3 (12.9)	ns
Medijana (Opseg)	86 (43-114)	83 (43-111)	86.5 (60-114)	

SD-Standardna Devijacija, NMB-Neuromišićni Blok

Prosečne vrednosti srednjeg arterijskog pritiska nisu se statistički značajno razlikovale po grupama (Tabela 3).

**Tabela 4.** Intraoperativno i postoperativno izmerene srčane frekvence (SF) u celoj grupi i po grupama

Srčana Frekvencija (otkucaj/min)	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	76.6 (12.3)	74.5 (13.1)	74.8 (11.6)	ns
Medijana (Opseg)	71 (54-106)	71 (54-106)	74.5 (58-97)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	74.2 (12.4)	74 (12.5)	74.5 (12.4)	ns
Medijana (Opseg)	73 (44-102)	73.5 (50-101)	73 (44-102)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	74.4 (13)	72.1 (12.9)	76.9 (12.7)	ns
Medijana (Opseg)	71.5 (53-107)	69 (53-107)	76.5 (60-102)	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	78.3 (13.1)	78.5 (12.6)	78.1 (13.8)	ns
Medijana (Opseg)	77.5 (55-119)	78.5 (55-108)	77.5 (56-119)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	80.9 (13.5)	82.2 (13.6)	79.5 (13.4)	ns
Medijana (Opseg)	80 (55-126)	80.5 (55-116)	78.5 (60-126)	

SD-Standardna devijacija, NMB-Neuromišićni Blok

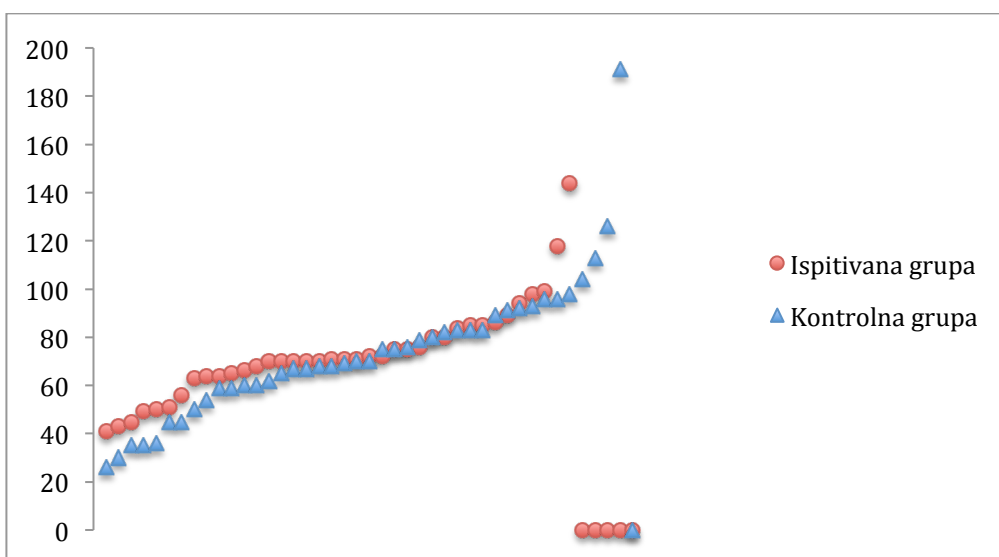
Prosečne vrednosti srčane frekvence nisu se statistički značajno razlikovale između grupa (Tabela 4).

**Tabela 5.** Intraoperativno i postoperativno izmereni udarni volumeni srca u celoj grupi i po grupama

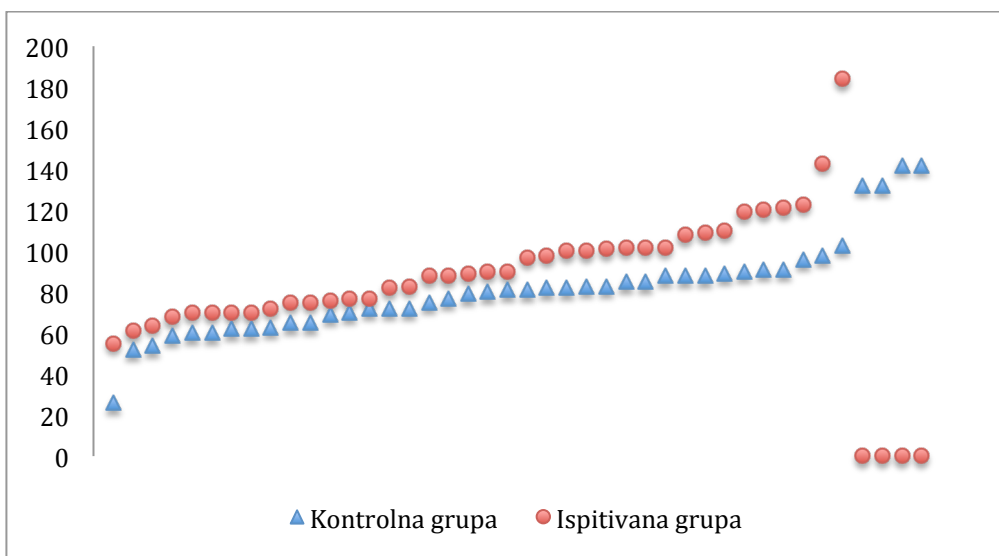
Udarni volumen srca (ml)	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	73.8 (25)	74 (29.1)	73.7 (20)	ns
Medijana (Opseg)	71 (26-191)	70 (26-191)	71 (41-144)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	87 (24.7)	81.6 (23.3)	92.9 (25.1)	p<0.05
Medijana (Opseg)	83 (26-184)	81 (26-142)	89.5 (55-184)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	86.1 (22.3)	81.4 (25.6)	91.2 (17)	p<0.01
Medijana (Opseg)	82.5 (36-155)	76 (36-155)	90 (58-136)	

<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	82.4 (17)	81 (18.31)	84.1 (15.5)	ns
Medijana (Opseg)	80 (45-120)	80 (45-116)	80 (61-120)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	77.1 (19.8)	71.6 (20.5)	83.2 (17.26)	p<0.05
Medijana (Opseg)	80 (23-125)	77.5 (23-103)	83 (45-125)	

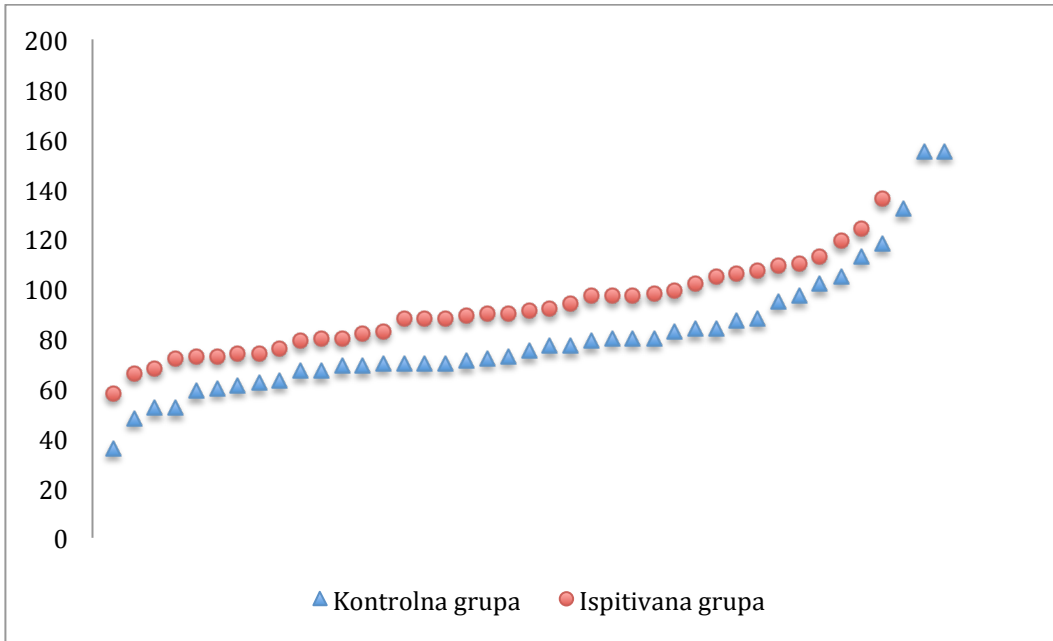
SD-Standardna devijacija, NMB-Neuromišićni Blok



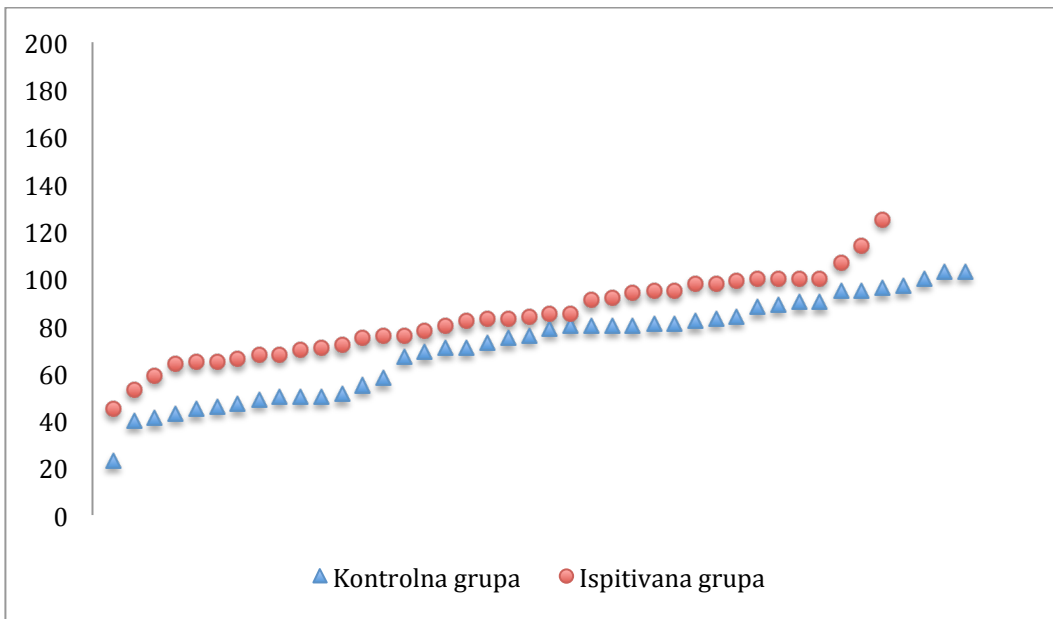
**Grafikon 4.** Distribucija vrednosti UVS u kontrolnoj i ispitivanoj grupi na uvodu u anesteziju



**Grafikon 5.** Distribucija vrednosti UVS u kontrolnoj i ispitivanoj grupi u prvom satu anestezije



**Grafikon 6.** Distribucija vrednosti UVS u kontrolnoj i ispitivanoj grupi pred reverziju NMB

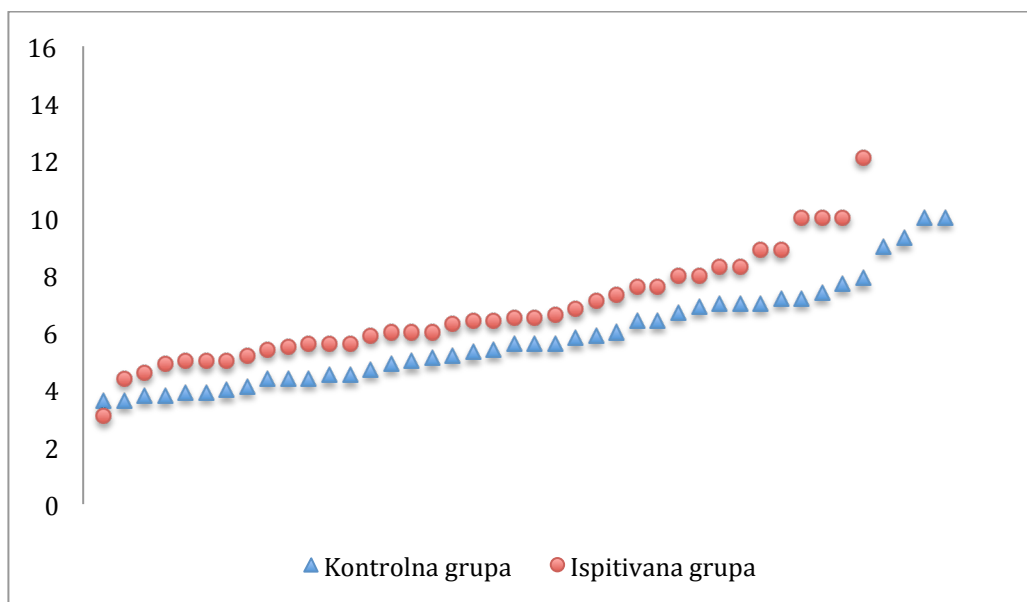


**Grafikon 7.** Distribucija vrednosti UVS u kontrolnoj i ispitivanoj grupi posle 24 sata od operacije

**Tabela 6.** Intraoperativno i postoperativno izmereni minutni volumeni srca u celoj grupi i po grupama

Minutni volumen srca (ml)	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	5.5 (2)	5.4 (2.2)	5.5 (1.8)	ns
Medijana (Opseg)	5 (1.8-13.3)	5 (1.8-13.3)	5.6 (2.15-12.3)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	6.4 (2)	6 (1.9)	6.8 (2)	ns
Medijana (Opseg)	6.2 (2.4-10.8)	5.7 (2.4-10.1)	6.5 (3.7-10.8)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	6.3 (1.8)	5.8 (1.7)	6.8 (1.9)	p<0.05
Medijana (Opseg)	6 (3.1-12.1)	5.6 (3.6-10)	6.4 (3.1-12.1)	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	6.4 (1.7)	6.2 (1.82)	6.5 (1.7)	ns
Medijana (Opseg)	6.2 (3.3-10.8)	6.2 (3.5-10.4)	6.2 (3.3-10.8)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	6.1 (1.7)	5.8 (1.84)	6.5 (1.6)	ns
Medijana (Opseg)	6.1 (2.6-10)	6 (2.6-9.2)	6.1 (3.6-10)	

SD-Standardna devijacija, NMB-Neuromišićni Blok



**Grafikon 8.** Distribucija vrednosti MVS u kontrolnoj i ispitivanoj grupi pred reverziju NMB (kraj anestezije)

**Tabela 7.** Intraoperativno i postoperativno izmereni srčani indeksi u celoj grupi i po grupama

Srčani indeks (L/min/m <sup>2</sup> )	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	3 (1.07)	3 (1.2)	3 (1)	ns
Medijana (Opseg)	2.9 (1-7)	2.8 (1-7)	3 (1.1-6.3)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	3.5 (1.09)	3.3 (1)	3.7 (1.1)	ns
Medijana (Opseg)	3.4 (1.6-6)	3.2 (1.6-5.6)	3.7 (2.1-6.01)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	3.5 (1.09)	3.3 (1)	3.7 (1.1)	ns
Medijana (Opseg)	3.4 (1.7-7)	3.2 (1.7-5.8)	3.5 (2-7)	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	3.5 (0.9)	3.5 (1)	3.5 (0.8)	ns
Medijana (Opseg)	3.3 (1.9-5.5)	3.4 (2-5.5)	3.3 (2.4-5.3)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	3.5 (0.9)	3.2 (1)	3.7 (1.9)	ns
Medijana (Opseg)	3.3 (1.3-6.8)	3.4 (2.2-6.8)	3.4 (2.2-6.8)	

SD-Standardna devijacija, NMB-Neuromišićni Blok

Na uvodu u anesteziju nije bilo značajne razlike između grupa u prosečnim vrednostima UVS (Tabela 5., Grafikon 4.). Nakon prvog sata od uvoda u anesteziju pa do kraja anestezije (reverzije NMB) vrednosti UVS u ispitivanoj grupi bile su statistički značajno veće nego u kontrolnoj grupi (Tabela 5., Grafikoni 5. i 6.). Nakon 24 sata od operacije prosečne vrednosti UVS su i dalje bile značajno veće u ispitivanoj grupi (Tabela 5., Grafikon 7.).

Prosečna vrednosti MVS na kraju anestezije bila je značajno veća u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu (6.8 vs 5.8,  $p < 0.05$ ; Tabela 6., Grafikon 8).

Prosečne vrednosti srčanog indeksa nisu se značajno razlikovale između grupa intraoperativno i postoperativno (Tabela 7).

**Tabela 8.** Intraoperativno i postoperativno izmerena vrednost dopremanja kiseonika u tkiva u celoj grupi i po grupama

Dopremanje kiseonika u tkiva (ml O <sub>2</sub> /min)	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	849.8 (299.1)	821.4 (309.7)	881.2 (287.9)	ns
Medijana (Opseg)	825.5 (343-1720)	730.5 (343-1646)	839 (441-1720)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	946.6 (279.5)	914 (287.4)	982.8 (269.7)	ns
Medijana (Opseg)	901.5 (321-1656)	847 (321-1574)	943 (620-1656)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	951.6 (312.4)	897.8 (290.6)	1011 (328.5)	ns
Medijana (Opseg)	938.5 (420-1875)	878.5 (420-1537)	942 (447-1875)	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	990 (299.7)	953.7 (277)	1030 (322)	ns
Medijana (Opseg)	935.5 (430-1857)	927.5 (466-1666)	949 (430-1857)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	941.4 (307.5)	878.8 (282.8)	1011 (322.3)	p<0.05
Medijana (Opseg)	902.5 (356-1733)	887 (356-1470)	920 (508-1733)	

SD-Standardna devijacija, NMB-Neuromišićni Blok

Prosečne vrednosti DO<sub>2</sub> bile su statistički značajno veće u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu nakon 24 sata od operacije (Tabela 8.)



**Tabela 9.** Intraoperativno i postoperativno izmereni periferni vaskularni otpor u celoj grupi i po grupama

Periferni vaskularni otpor (dyn-sec/cm <sup>-5</sup> )	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	1181 (541.8)	1268 (647.1)	1084 (379.9)	ns
Medijana (Opseg)	1088 (234-3906)	1174 (234-3906)	1037 (448-2329)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	1037 (601.9)	1140 (752.6)	922.8 (346.9)	ns
Medijana (Opseg)	867 (395-5111)	905.5 (554-5111)	853 (395-1914)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	1043 (402.1)	1118 (467.5)	960.2 (299.4)	ns
Medijana (Opseg)	982.5 (200-2151)	1040 (200-2151)	923 (360-1580)	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	1107 (348.2)	1142 (400)	1068 (280.4)	ns
Medijana (Opseg)	1038 (583-2440)	1022 (699-2440)	1060 (583-1858)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	1357(1723.1)	1403(1696.2)	1307(1773.8)	ns
Medijana (Opseg)	1038 (481-11800)	1030 (603-11800)	1064 (481-11800)	

SD-Standardna devijacija, NMB-Neuromišićni Blok

Prosečne vrednosti perifernog vaskularnog otpora nisu se statistički značajno razlikovale između grupa (Tabela 9).

#### 4.4 Laboratorijske varijable

**Tabela 10.** Intraoperativno i postoperativno izmerena vrednost hemoglobina u celoj grupi i po grupama

Hemoglobin g/dL	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	11.68 (1.69)	11.6 (1.7)	11.8 (1.7)	ns
Medijana	11.9	11.7	12	
(Opseg)	7.4-15.8	7.7-15.8	7.4-15.1	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	11.84 (8.12)	12.8 (11.1)	10.8 (1.7)	ns
Medijana	10.9	11.1	10.8	
(Opseg)	7-8.2	7.6-12.7	7-13.9	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	12 (8)	13.06 (10.9)	10.8 (1.8)	ns
Medijana	11	11.4	10.8	
(Opseg)	7-8.1	7.5-13	7-14.5	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	11.82 (1.5)	11.7 (1.5)	11.9 (1.5)	ns
Medijana	12	11.6	12.05	
(Opseg)	8-15.7	8.8-15.7	8-15.1	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	11.69 (1.5)	11.6 (1.5)	11.8 (1.5)	ns
Medijana	11.8	11.8	11.9	
(Opseg)	7.1-16.3	7.1-15.6	8.5-16.3	

Prosečne vrednosti hemoglobina između grupa nisu se statistički značajno razlikovale.

**Tabela 11.** Intraoperativno i postoperativno izmerena vrednost hematokrita u tkiva u grupi i po grupama

Hematokrit %	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	34.4 (5)	34.2 (5)	34.6 (5)	ns
Medijana (Opseg)	35 (22-46)	34 (23-46)	35 (22-44)	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	36.8 (42.5)	32.4 (4.9)	41.6 (6.1)	ns
Medijana (Opseg)	32 (21-41)	32.5 (22-43)	32 (21-41)	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	32.8 (5)	33.5 (4.9)	32 (5)	ns
Medijana (Opseg)	32 (21-46)	33 (22-46)	31.5 (21-43)	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	35 (4.2)	34.8 (4.3)	35.1 (4.1)	ns
Medijana (Opseg)	35 (26-46)	35 (26-46)	35.5 (26-44)	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	35 (4.4)	34.3 (4.5)	34.7 (4.4)	ns
Medijana (Opseg)	35 (21-48)	35 (21-46)	34.5 (25-48)	

Prosečne vrednosti hematokrita nisu se statistički značajno razlikovale između grupa.

**Tabela 12.** Intraoperativno i postoperativno izmerena vrednost serumskog laktata u celoj grupi i po grupama

Serumski laktat mmol/l	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>Uvod u anesteziju</i>				
Prosek (SD)	1.7 (2.4)	1.4 (0.4)	1.9 (3.4)	ns
Medijana (Opseg)	1.3 0.6-2	1.3 0.6-2.3	1.3 0.7-2	
<i>1 sat od uvoda</i>				
Prosek (SD)	1.6 (2)	1.5 (0.6)	1.7 (2.8)	ns
Medijana (Opseg)	1.3 0.7-1.8	1.4 0.8-3.5	1.3 0.7-1.8	
<i>Reverzija NMB</i>				
Prosek (SD)	1.8 (2.5)	1.4 (0.6)	1.2 (3.6)	ns
Medijana (Opseg)	1.3 0.7-2	1.2 0.7-4.5	1.3 0.7-2	
<i>6 sati od operacije</i>				
Prosek (SD)	2.3 (2.8)	2.3 (2.1)	1.5 (3.5)	ns
Medijana (Opseg)	1.6 -0.9-1.8	1.6 0.6-1.8	1.6 -0.9-1.8	
<i>24 sata od operacije</i>				
Prosek (SD)	2 (1.9)	1.7 (1.8)	1.2 (3.8)	ns
Medijana (Opseg)	1.2 -0.8-2	1.3 0.6-1.6	1.2 -0.8-2.1	

Prosečne vrednosti serumskog laktata nisu se statistički značajno razlikovale između grupa.

#### 4.5 Volumeni infuzionih rastvora, krvi i krvnih derivata i bilansi tečnosti po grupama

Volumeni tečnosti, krvi i derivata krvi datih perioperativno u celoj kao i u grupama pojedinačno, prikazani su u Tabeli 13. Svi pacijenti u studiji primili su u proseku 2796 ml infuzionih rastvora, odnosno 40.53 ml rastvora po kilogramu telesne težine (kg TT). Medijana za celu grupu iznosila je 2925 ml tečnosti i najmanji volumen date tečnosti iznosio je 1000 ml a najveći 8400 ml (Tabela 13). 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; Tabela 10).

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 13.), ta značajnost se gubi nakon 48 h od operacije (Tabela 13.).

Volumeni kristaloida kako ukupni tako i po jedinici telesne mase nisu se statistički značajno razlikovali među grupama posle 6 sati kao i posle 24 sata od operacije (Tabela 13.)

U ispitivanoj grupi manji broj pacijenata je primio autolognu krv (2 vs 9 pts; Tabela 10), ali dobijeni rezultat analize je blizak granici statističke značajnosti ( $p=0.051$ ; Tabela 13.), i prosečni volumen prikupljene autologne krvi je statistički značajno manji u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu (Tabela 13.).

Nije potvrđena statistički značajna razlika ni u učestalosti pacijenata koji su dobili deplazmatisane eritrocite (DE) (intraop, 6h, 24h) kao ni u volumenu datih DE (intraoperativno, 6 sati od operacije, 24h; Tabela 13.), mada treba primetiti da je statistička razlika u volumenu datih DE 24h nakon operacije bliska granici statističke značajnosti ( $p=0.051$ ; Tabela 13.). Ne postoji statistički značajna razlika u broju pacijenata među grupama koji su dobili sveže smrznutu plazmu (Tabela 13.).

**Tabela 13.** Perioperativni volumeni datih kristaloida i bilans tečnosti

Volumeni kristaloida i bilans tečnosti	Deskriptivni podaci			Wilcoxon rank sum test (p)
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
<i>IVK</i>				
Prosek (SD)	2796(1386.1)	3433 (1195.5)	2091 (1243.69)	p<0.01
Mediana (Opseg)	2925 (1000-8400)	3500 (800-8400)	1650 (1000-5800)	
<i>IVK (ml/kg TT)</i>				
Prosek (SD)	40.53 (25.7)	49.5 (25.1)	30.6 (22.9)	p<0.01
Mediana (Opseg)	38 (1.8-178.7)	46.3 (9.5-178.7)	23.6 (1.78-111.5)	
<i>VK 6 sati</i>				
Prosek (SD)	1692 (829)	1699 (908.3)	1684 (743.6)	ns
Mediana (Opseg)	1500 (400-6500)	1500 (400-6500)	1600 (500-4500)	
<i>VK posle 6 sati, (ml/kg TT)</i>				
Prosek (SD)	24 (12)	24 (13.2)	24.1 (10.52)	ns
Mediana (Opseg)	22.1 (5.5-91.6)	21.4 (5.5-91.6)	25.5 (6-52.3)	
<i>VK od 6 do 24 sata</i>				
Prosek (SD)	1784 (1243)	1961 (1354.4)	1588 (1091.2)	ns
Mediana (Opseg)	1500 (1000-6000)	1700 (100-5200)	1350 (250-6000)	
<i>VK od 6 do 24 sata (ml/kg TT)</i>				
Prosek (SD)	27 (19)	28.3 (20)	25.3 (18)	ns
Mediana (Opseg)	22.2 (2-85.1)	22.6 (2-85.1)	21.8 (4.2-70)	
<i>Autotransfuzija</i>				
Prikupljeno AK, n %	11 (13.8)	9 (21.43)	2 (5.26)	<sup>2</sup> p=0.051
<i>Volumen (ml)</i>				
Prosek (SD)	282.8 (148.4)	342.4 (110.25)	124 (124.5)	p<0.01
Mediana (Opseg)	259 (100-508)	307.5 (235-508)	123 (100-249)	
<i>Tansfuzija DE intraoperativno, n %</i>				
	10 (12.5)	5 (11.9)	5 (13.16)	<sup>1</sup> ns
<i>Volumen DE</i>				
Prosek (SD)	389.5 (249.4)	234 (22.75)	545 (281)	ns
Mediana (Opseg)	252.5 (200-1000)	240 (200-260)	525 (235-1000)	

<i>DE</i> <i>posle 6 h od op</i> , <i>n %</i>	15 (18.8)	10 (23.81)	5 (13.16)	<sup>1</sup> ns
<i>Volumen (ml)</i>				
Prosek (SD)	414.7 (177.9)	385 (137.51)	464 (236.05)	ns
Mediana (Opseg)	505 (22-660)	420 (200-530)	550 (220-660)	
<i>DE</i> <i>do 24 h od op</i> , <i>n %</i>	11 (13.8)	9 (21.43)	2 (5.26)	<sup>1</sup> p=0.051
<i>Volumen (ml)</i>				
Prosek (SD)	337 (240.6)	358.1 (268.06)	252.5 (17.68)	ns
Mediana (Opseg)	252.5 (220-1000)	247.5 (220-1000)	252.5 (240-265)	
<i>SSP</i> , <i>n %</i>				
▪ <i>intraoperativno</i>	3 (3.8)	-	3 (7.89)	<sup>2</sup> ns
▪ <i>nakon 6h</i>	6 (7.5)	3 (7.14)	3 (7.89)	<sup>2</sup> ns
▪ <i>nakon 24h</i>	8 (10)	6 (14.29)	2 (5.26)	<sup>2</sup> ns
<i>Bilans tečnosti</i>				
<i>24 h od op (ml)</i>				
Prosek (SD)	1169 (1360.5)	1541 (1220.42)	758.5 (1404.08)	p<0.01
Mediana (Opseg)	1062 (-1100-6055)	1292 (-1000-4800)	410 (-1100-6055)	
<i>48 h od op (ml)</i>				
Prosek (SD)	4014 (7616.04)	62.74(1447.81)	-538.2 (1040.96)	ns
Mediana (Opseg)	3000 (1000-7700)	-415 (-2350-5370)	-490 (-4200-1500)	

IVK-Intraoperativni volumen kristaloida, VK-Volumen kristaloida, TT-Telesna Težina, AK-Autologna Krv, DE-deplazmatisani eritrociti, SSP-Sveža Smrznuta Plazma, SD-Standardna devijacija, <sup>1</sup>Pearson's chi-square test, <sup>2</sup>Fisher exact test

#### 4.6 Primena vazoaktivnih lekova

**Tabela 14.** Perioperativno primenjeni vazoaktivni lekovi

Vazoktivni lekovi	Cela grupa n (%)	Kontrolna grupa n (%)	Ispitivana grupa n (%)	Fišerov test (p)
<b>Vazopresori</b>				
-intraoperativno	22 (27.5)	13 (30.9)	9 (23.7)	<sup>1</sup> ns
- nakon 6 sati	2 (2.5)	2 (4.7)	0 (0)	ns
- nakon 24 sata	1 (1.25)	1 (2.4)	0 (0)	ns
<b>Inotropi</b>				
-intraoperativno	11 (13.75)	7 (16.7)	4 (10.5)	ns
- nakon 6 sati	7 (8.75)	5 (11.9)	5 (11.9)	ns
- nakon 24 sata i	1 (1.25)	1 (2.38)	0 (0)	ns

<sup>1</sup>Pearson Chi-square test

U perioperativnom periodu nije postojala značajna razlika u primeni vazoaktivnih lekova među grupama (Tabela 14.).

#### 4.7 Intrahospitalne komplikacije

Prema Clavien-Dindo klasifikaciji, 50 % svih pacijenata imalo je komplikacije gradus 2, gradus 3 nije izmeren, 12.5% imalo je gradus 4 a samo 1.3% pacijenata komplikacije gradusa 5. Kada smo ih podelili na male komplikacije, gradus 1,2 i velike komplikacije, gradus 3, 4 i 5, 86.3% pacijenata je imalo male komplikacije a samo 13.8% velike.

**Tabela 15.** Intrahospitalne komplikacije

Karakteristike	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	Fisher exact test p
Clavien-Dindo klasifikacija, n (%)				
– Gradus 1	29(36.3)	9 (21.4)	0 (52.6)	<i>p</i> <0.05
– Gradus 2	40 (50)	24 (57.1)	16 (42.1)	
– Gradus 3	-	-	-	
– Gradus 4	10 (12.5)	8 (19.1)	2 (5.3)	
– Gradus 5	1 (1.3)	1 (2.4)	0 (0)	
Clavien-Dindo kategorije				
Gradus 1-2 (minor)	69 (86.3)	33(78.6)	36(94.7)	<i>p</i> =0.051
Gradus 3-5 (major)	11 (13.8)	9 (21.4)	2 (5.3)	
<i>Komplikacije po organskim sistemima</i>				
Ukupno komplikacija, n (%)	29 (36.3)	19 (45.2)	10 (26.3)	<sup>1</sup> ns
<i>Kardiovaskularne</i>	9 (11.3)	6 (14.3)	3 (7.9)	<i>ns</i>
Hipertenzija	4 (5)	2 (4.8)	2 (5.3)	<i>ns</i>
Aritmije	3 (3.8)	2 (4.8)	1 (2.6 %)	<i>ns</i>
Srčana popuštanje	4 (5)	2 (4.8)	2 (5.3)	<i>ns</i>
Akutni infarkt miokarda	-	-	-	-
Srčani zastoj	1 (2.4)	1 (2.4)	0 (0)	<i>ns</i>
<i>Respiratorne</i>	3 (3.8)	2 (4.8)	2 (5.3)	<i>ns</i>
Plućna embolija	4 (5)	2 (4.8)	2 (5.3)	<i>ns</i>
ARDS	-	-	-	-
Mehanička ventilacija	-	-	-	-



<i>Renalne</i>	2 (2.5)	2 (4.8)	0 (0)	<i>ns</i>
ABI sa dijalizom	2 (2.5)	2 (4.8)	0 (0)	<i>ns</i>
ABI bez dijalize	-	-	-	-
<i>Cerebrovaskularne (CVI/TIA)</i>	-	-	-	-
<i>Kognitivne</i>	11 (13.8)	7 (16.7)	4 (10.5)	<i>ns</i>
KOPP	6 (7.5)	3 (7.1)	3 (7.9)	<i>ns</i>
<i>Gastrointestinalne</i>	26 (32.5)	13 (31)	13 (34.2)	<i>ns</i>
Mučnina	26 (32.5)	13 (31)	13 (34.2)	<i>ns</i>
Povraćanje	15 (18.8)	10 (23.8)	5 (13.2)	<i>ns</i>
<i>Hirurške</i>	12 (15)	9 (21.4)	3 (7.9)	<i>ns</i>
Akutno krvarenje	8 (10)	7 (16.7)	1 (2.6)	<i>p=0.059</i>
Popuštanje anastomoze	-	-	-	-
Ileus	2 (4.8)	2 (4.8)	0 (0)	<i>ns</i>
Infekcija hirurške rane	3 (3.8)	1 (2.4)	2 (5.3)	<i>ns</i>
<i>Intrahospitalni mortalitet</i>	-	-	-	-

ARDS-Akutni Rspiratorni Distres Sindrom, ABI-Akutna Bubrežna Insuficijencija, CVI- Cerebrovaskularni Isult, TIA-Tranzitorni Ishemijski Atak, KOPP-Kognitivni Postoperativni Poremećaji

Ukupno 36.3% svih pacijenata je imalo neku komplikaciju po organskim sistemima. Najučestalije su bile gastrointestinalne (32.5%), hirurške (15%) i kognitivne 13.8 (Tabela 15.).

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 (Tabela 15.). Kada su komplikacije podeljene na male i velike, uočeno je da su se velike komplikacije (gradus 3-5) ređe dešavale. Kao što se može videti iz tabele 15., samo 2 pacijenta u ispitivanoj grupi su imala velike komplikacije u odnosu na 9 pacijenata koji su imali ove komplikacije u kontrolnoj grupi. Ova razlika u pojavljivanju komplikacija među grupama je bila veoma blizu statističke značajnosti (tabela 15.).

Nije uočena značajnost u učestalosti komplikacija među grupama prema organskim sistemima. Akutno krvarenje u sklopu hirurških komplikacija se ređe pojavljivalo u ispitivanoj grupi, i ova razlika je takođe bila veoma blizu statističke značajnosti (Tabela 15.).

#### 4.8 Karakteristike postoperativnog oporavka

**Tabela 16.** Postoperativni oporavak

<b>Karakteristike postoperativnog oporavka u danima</b>	<b>Cela grupa</b>	<b>Kontrolna grupa</b>	<b>Ispitivana grupa</b>	<b>Wilcoxon test (p)</b>
<i>Uspostavljena peristaltika</i>				
Prosek (SD)	3 (1.3)	3.7 (1.4)	3 (1.1)	p <0.01
Mediana (Opseg)	3 (1-7)	3 (2-8)	3 (2-7)	
<i>Prva stolica</i>				
Prosek (SD)	3.7 (1.5)	4.1 (1.6)	3.3 (1.3)	p <0.01
Mediana (Opseg)	3 (1-8)	4 (2-8)	3 (1-7)	
<i>POI tolerancija</i>				
Prosek (SD)	3.7 (1.3)	4.1 (1.4)	3.2 (1.0)	p <0.01
Mediana (Opseg)	3 (2-8)	4 (3-8)	3 (2-7)	
POI- Per Os Ishrana				

Uočena je statistički značajna razlika u svim parametrima postoperativnog oporavka (Tabela 16.)

**Tabela 17.** Zadržavanje u bolnici

Zadržavanje u bolnici	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	Wilcoxon test p value
<i>JIL dani</i>				
Prosek (SD)	4.3 (2.2)	4.8 (2.1)	3.7 (2.2)	p<0.01
Mediana (Opseg)	4 (1-15)	4.5 (2-15)	3 (1-13)	
<i>OH dani</i>				
Prosek (SD)	6.4 (1.5)	6.8 (1.2)	5.8 (1.6)	p<0.01
Mediana (Opseg)	7 (2-10)	7 (3-10)	6 (2-10)	
<i>UZB</i>				
Prosek (SD)	10.6 (2.4)	11.6 (1.9)	9.6 (2.5)	p<0.01
Mediana (Opseg)	10 (4-18)	11 (9-18)	9 (4-18)	

JIL-Jedinica Intenzivnog Lečenja, OH-Odeljenje Hirurgije, DOB-Dužina ostanaka u bolnici

Peristaltika je u celoj grupi uspostavljena u proseku trećeg postoperativnog dana. Prva stolica i tolerancija per os ishrane 3.7 dana.

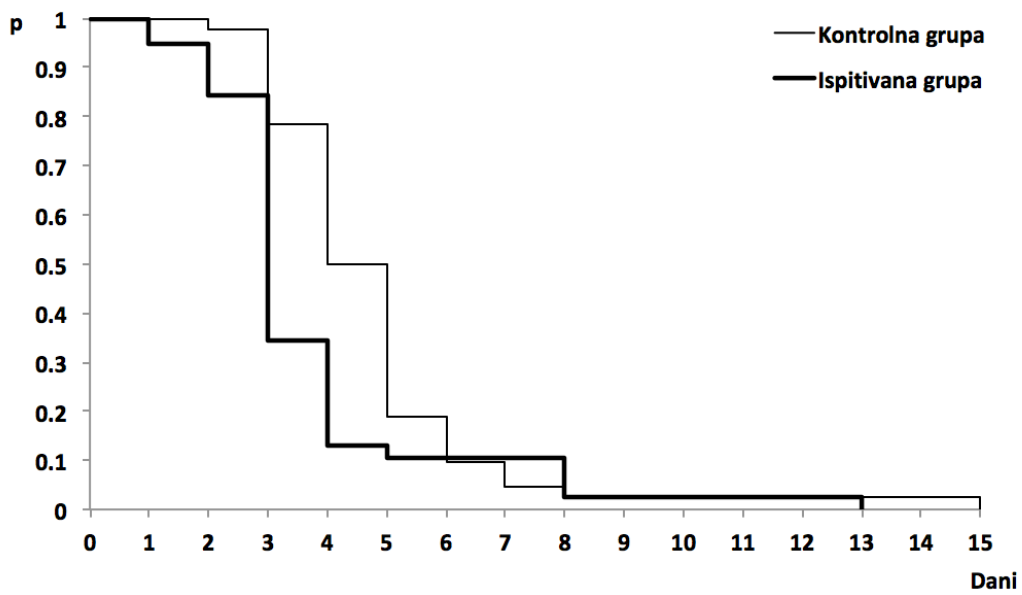
Kod pacijenata u ispitivanoj grupi se u statistički značajno kraćem periodu uspostavila peristaltika (3 vs 3.7), prva stolica (3.3 vs 4.1) i tolerancija per os ishrane (3.2 vs 4.1) u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 16.).

Zadržavanje pacijenata u jedinici intenzivnog lečenja (JIL), na odeljenju hirurgije (OH) i ukupno zadržavanje u bolnici (UZB) bilo je statistički značajno kraće u ispitivanoj grupi (Tabela 17.).

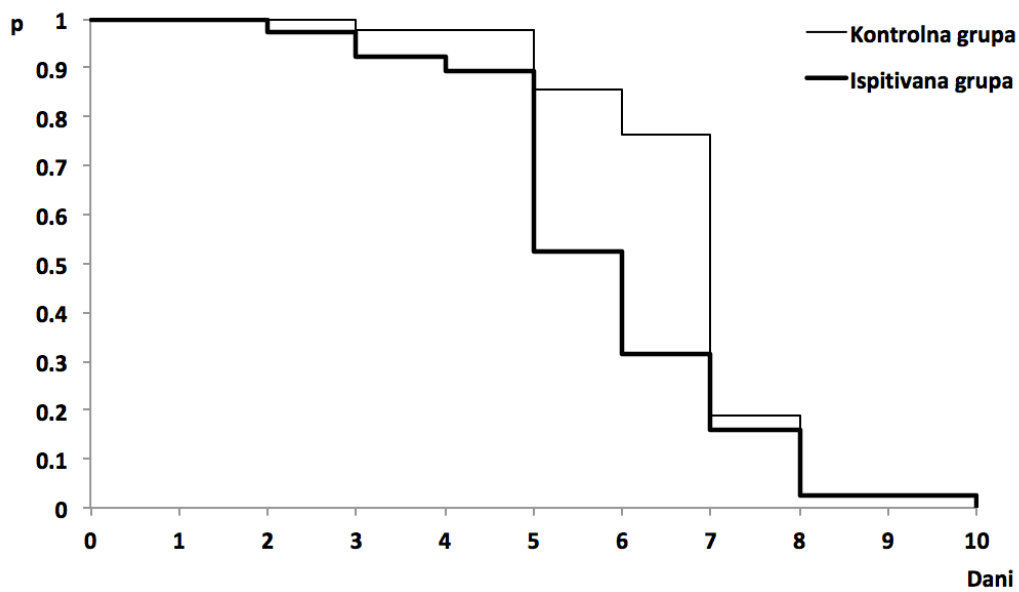
**Tabela 18.** Analiza preživljavanja za ostanak u JIL-u, na OH i UZB

Vreme	Mediana ( 0.95 CI) u danima			Log-rank test
	Cela grupa	Kontrolna grupa	Ispitivana grupa	
JIL dani	4 (3-4)	4.5 (4-5)	3.0 (3-4)	0.006
OH dani	7 (6-7)	7 (7-7)	6 (5-7)	0.0059
UZB	10 (10-11)	11 (11-12)	9 (9-10)	0.0002

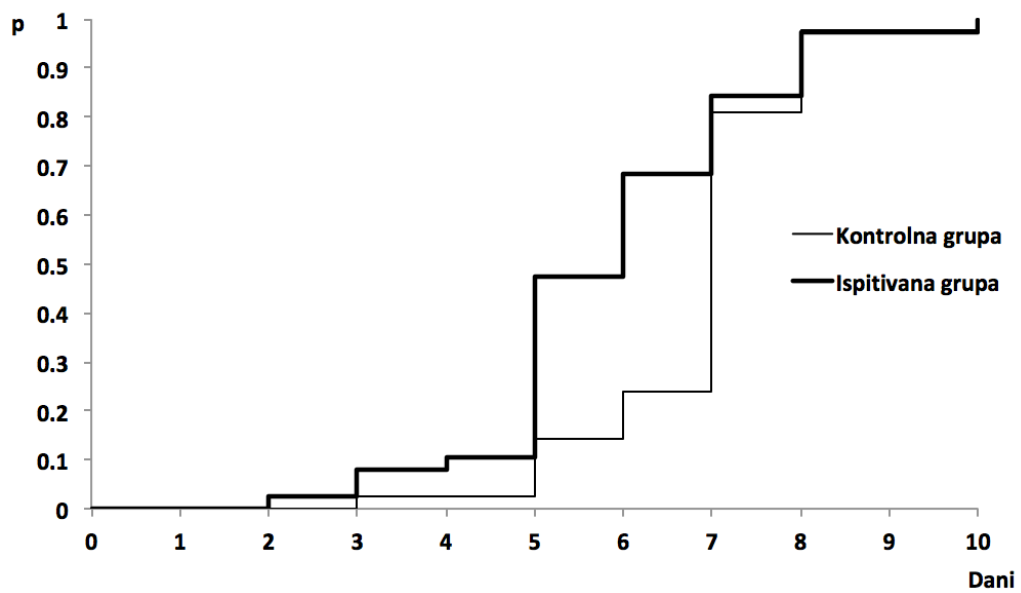
JIL-Jedinica Intenzivnog Lečenja, OH-Odeljenje Hirurgije, DOB-Dužina ostanaka u bolnici



**Grafikon 9.** Ostanak pacijenata kontrolne grupe i ispitivane grupe u JIL-u



**Grafikon 10.** Ostanak pacijenata kontrolne i ispitivane grupe na OH



Grafikon 11. UZB pacijenata ispitivane i kontrolne grupe u bolnici

Zadržavanje pacijenata u jedinici intenzivnog lečenja, na odeljenju hirurgije i ukupno zadržavanje u bolnici su bili analizirani i “Survival Analysis” metodom i dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 18. i na grafikonima 9., 10. i 11.

## 5 DISKUSIJA

Primena kristaloidnih ili koloidnih rastvora je uobičajen oblik infuzione terapije u perioperativnom periodu i ne postoje jasni dokazi o prednosti jedne grupe rastvora u odnosu na drugu kod hirurških pacijenata (91, 92) .

Do sada su objavljeni brojni radovi koji su poredili ove dve vrste rastvora, međutim u svakodnevnom kliničkom radu, u kolorektalnoj hirurgiji, koriste se obično kristaloidni rastvori ili kombinacija kristaloidnih i koloidnih rastvora. Do sada nije objavljeno puno radova niti postoje jasne preporuke o neophodnoj i minimalnoj dozi koloida u toj kombinaciji rastvora. Preporučene doze 6% HES 130/0.4 rastvora (koloidni rastvor) kreću se od 33 ml/kg do 50 ml/kg telesne mase na dan (93), a mi smo u našoj studiji koristili dozu od 10 ml/kg telesne mase 6% HES rastvora primenjenog isključivo intraoperativno. Primena koloida podržana je činjenicom da koloidi značajno povećavaju intravaskularni prostor i zadržavaju se u vaskularnom koritu duže u odnosu na kristaloide (94).

Ideja o značaju primene kombinacije ove dve vrste rastvora u našoj studiji zasniva se 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, uz manje mogućnosti razvoja neželjenih posledica primene koloida poput bubrežnog popuštanja i koagulopatija.

Našu studiju od 80 pacijenata činilo je 42 pacijenta u kontrolnoj grupi i 38 pacijenata u ispitivanoj grupi. U kontrolnoj grupi bilo je 61.9% muškaraca a žena 38.1%, dok je u ispitivanoj grupi bilo 44.7% muškaraca i 55.3% žena. Prosečna starost pacijenata u kontrolnoj grupi bila je 63.2 godine a u ispitivanoj grupi 63.18 godina. U obe grupe najzastupljeniji su bili pacijenti ASA II statusa. Grupe su bile homogene po svim osnovnim karakteristikama pacijenata i konkomitantnim oboljenjima (Tabela 1, Grafikon 1,2 i 3,) Grupe su bile homogene i po dužini anestezije i hirurgije kao i vrsti

hirurških zahvata i preoperativno sprovedenim terapijama zračenja i primene citostatika (Tabela 2). Homogenost grupa po osnovnim karakteristikama omogućava pouzdanije poređenje dobijenih rezultata naše studije.

Rezultati naše 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. Naime, naša studija pokazala je 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 bio značajno veći u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu (Tabela 3). U studiji Feldheisera i sardanika praćena je kombinacija 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 (95).

Rezultati naše studije pokazali su da je kombinovana primena rastvora dala veće vrednosti udarnog volumena srca već nakon prvog sata operacije u ispitivanoj grupi, iako su prosečne vrednosti varijabli u obe grupe bile u fiziološkim granicama. Smatramo da je primena i ovako malih doza koloida u ispitivanoj grupi odmah odnosno u prvih sat vremena već dovela do porasta vrednosti UVS. Vrednost UVS se održala višom do samog kraja operacije, što ukazuje da uprkos tome što su u jednom trenutku količine HES rastvora potrošene i prešlo se na primenu kristaloida, kod pacijenata se do kraja operacije vrednost UVS u ispitivanoj grupi održavala i dalje većom i stabilnom. Održavanje većih vrednosti udarnog volumena srca tokom dužeg perioda ukazuje da su male doze koloida dovoljne za održavanje ekspanzije volumena plazme, vezivanje kristaloidnih rastvora i njihovo duže zadržavanje u intravaskularnom prostoru. Ova osobina koloidnih rastvora potiče od njihove sposobnosti da vrše ekspanziju vaskularnog prostora, da se duže zadržavaju i da povećavaju koloidno osmotski pritisak u intravaskularnom prostoru (80) koji dominira nad hidrostatskim pritiskom inače manjih volumena kristaloida.

Vrednost MVS je značajno veća na kraju operacije u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu. MVS predstavlja proizvod UVS i SF, odnosno postizanje veće vrednosti

MVS dešava se usled porasta srčane frekvence i/ili UVS . U našim rezultatima vidi se da su vrednosti SF od uvida u anesteziju do prvog sata operacije kao i pred sam kraj operacije u fiziološkim granicama i bez značajne razlike među grupama. Ova činjenica nas navodi na zaključak da su vrednosti UVS doprinele značajnom porastu i vrednosti MVS do kraja operacije. Ostale praćene hemodinamske varijable nisu pokazale značajnu razliku između grupa.

Razlika u prosečnim vrednostima  $DO_2$  između grupa se pokazala značajnom nakon 24 sata. Iako su pacijenti u obe grupe imali dobre varijable UVS i MVS, vrednosti ispitivane grupe bile su značajno veće. Smatramo da su ove veće vrednosti UVS doprinele i boljem dopremanju kiseonika u tkiva u ispitivanoj grupi i u naredna 24 sata. Dopremanje kiseonika u tkiva detreminisano je dobrim UVS i MVS, i jedan je od bitnih preduslova dobre ishrani tkiva i boljeg zarastanja rana. Fiziološki raspon ove varijable je između 950 i 1150. Iz naših rezultata vidi se da su na početku operacije svi pacijenti imali niže prosečne vrednosti. Kontrolna grupa imala je niže prosečne vrednosti  $DO_2$  u svim intraoperativnim fazama uprkos fiziološkim prosečnim vrednostima UVS u svim fazama (Tabela 8.). Tek pred kraj operacije prosečna vrednost  $DO_2$  za kontrolnu grupu dostigla je graničnu vrednost. Nakon 24 sat od operacije registrovali smo postojanje značajne razlike u vrednostima  $DO_2$ . Pokazalo se da su pacijenti u ispitivanoj grupi i nakon 24 sata od operacije, zadržali statistički značajno bolju tkivnu perfuziju u odnosu na pacijente kontrolne grupe. Smatramo da i ovako male doze koloidnih rastvora mogu zadržati dobar i dovoljan cirkulatorni volume i tkivnu perfuziju i nakon 24 sata od operacije.

Prosečne vrednosti PVO u obe grupe bile su u fiziološkim granicama i nisu pokazale značajnost u razlici među grupama (Tabela 3).

Prosečne vrednosti laboratorijskih varijabli nisu pokazale razlike između grupa.

Ni u jednoj grupi pacijenata nije uočena značajnija anemija, hemodilucija, odnosno razlike u viskoznosti krvi. Optimizacijom cirkulatornog volumena pacijentu se nadoknađuje tačno onoliko tečnosti koliko mu je neophodno i ne nastaje značajnija



razlika u hemodiluciji.

Monitoring laktata je u širokoj upotrebi za predikciju ishoda kod kritično obolelih pacijenata i kod pacijenata nakon kardio-hirurške operacije. Značaj monitoringa laktata još uvek nije ispitan u abdominalnoj hirurgiji. U našoj studiji prosečne vrednosti laktata u obe grupe se ne razlikuju značajno. Pošto je vrednost serumskog laktata pokazatelj tkivne perfuzije, a kod nas su vrednosti u obe grupe bile u dozvoljenim granicama, smatramo da je postojala očuvana mikrocirkulacija u obe grupe pacijenata, odnosno da nije postojala značajnija tkivna hipoksija. Odnosno pokazalo se da nema značajne razlike u vrsti primenjenih rastvora na nastanak mikrocirkulatorne hipoperfuzije (Tabela 10, 11, 12)

Prosečni volumeni kristaloidnih rastvora koji su dati prema hemodinamskom algoritmu za nadoknadu tečnosti značajno se razlikuju između grupa i u ukupnom volumenu kao i u volumenu tečnosti po kilogramu telesne težine (Tabela 4). Prosečni ukupan volumen kristaloida kao i volumen po kilogramu telesne težine u ispitivanoj grupi značajno je niži u odnosu na kristaloidnu grupu. U studiji Feldheisera i saradnika 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 (96). Mi smo našim rezultatima pokazali 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.

Tokom operacija prikupljali smo autolognu krv koju smo nakon zračenja davali pacijentima. U ispitivanoj grupi smo uspeli kod manjeg broja pacijenata da prikupimo krv, što je bilo blizu statističke značajnosti. Utvrdili smo ipak da je prosečan volumen prikupljene krvi u ispitivanoj grupi značajno niži u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 10.). Jedna od indikacija za primenu metode intraoperativnog spašavanja krvi je i povećano intraoperativno krvarenje (97). Jedan u nizu razloga većih gubitaka krvi tokom operacije je verovatno i veća količina datih kristaloida u kontrolnoj grupi, što je bio ujedno razlog nastanka dilucione koagulopatije kristaloidne grupe. Poznata je

činjenica da polusintetski koloidi imaju uticaj na hemostazu, što je delom samo posledica dilucije faktora koagulacije a većim delom posledica njihovog specifičnog uticaja na faktore koagulacije. U svojoj studiji Yates i saradnici su dokazali da je u kristaloidnoj grupi postojalo produženo vreme krvarenja u odnosu na koloidnu grupu (98). Pored toga rastvori HES-a srednje i niske molekulske mase poput 6% HES-a 130/0.4 koji smo mi koristili, smatra se da imaju minimalan uticaj na krvarenje (99, 100, 101). Mi smo u našoj studiji koristili male doze ovog koloida čime smo dodatno smanjili njegov uticaj na hemostazu, smanjili volumen potrebnih kristaloida i mogućnost hemodilucije.

Nismo uočili značajnu razliku u prosečnom broju pacijenata između grupa, koji su primili DE i SSP u toku operacije.

Indikacija za primenu vazopresora je pad SAP ispod 70 mmHg, a za primenu inotropa pad SI ispod 2,5 L/min/m<sup>2</sup> (95). U našoj studiji je prosečno manji broj pacijenata u ispitivanoj grupi dobio vazopresore i inotrope, u intraoperativnom periodu, ali nismo utvrdili da postoji značajna razlika u učestalosti njihove primene među grupama.

Naša studija je pokazala da nakon šest sati od operacije nije postojala razlika u hemodinamskim varijablama između grupa, iako se uočava da su vrednosti UVS veće u ispitivanoj grupi. Ako se pogledaju vrednosti medijana, one su iste za obe grupe. Iz opsega vrednosti vidi se da su postojali pacijenti sa veoma niskim vrednostima UVS u kristaloidnoj grupi dok se opseg vrednosti u koloidnoj grupi nalazio u zadovoljavajućim granicama. Značajan rezultat koji smo dobili je da je nakon 24 sata, u ispitivanoj grupi postojala značajno veća prosečna vrednost UVS u odnosu na kontrolnu grupu. Ako posmatramo vrednosti medijana, isto tako se uočava razlika a pojedinačna vrednost ili vrednosti čak i u ispitivanoj grupi su padale ispod fizioloških. U prilog tome da su postojale bolje vrednosti hemodinamske varijable UVS i nakon 24 sata u našoj studiji, govori činjenica da su koloidi rastvori koji se duže zadržavaju, i do 24 sata u intravaskularnom prostoru.

Prosečna vrednost  $DO_2$  je bila značajno veća nakon 24 sata u ispitivanoj grupi. Ne samo da više vrednostu UVS, MVS koje se održavaju doprinose dobrom prilivu kiseonika u tkiva već i bolja reologija krvi koja postoji čak i nakon davanja malih doza koloida.

Ostale hemodinamske varijable nisu pokazale značajnost u razlici, iako se može primetiti da su sve njihove prosečne vrednosti, sem SF i PVO, bile veće u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu i nakon 6 i nakon 24 sata. Vrednost PVO bila je veća u kontrolnoj grupi, što ukazuje na veći stepen periferne vazokonstrikcije, iako ni ovde nije postojala značajnost.

Prosečne vrednosti laboratorijskih varijabli nisu pokazale razlike između grupa.

Ni u jednoj grupi pacijenata nije uočena značajnija anemija niti hemodilucija, odnosno razlike u viskoznosti krvi. Prosečne vrednosti laktata u obe grupe bile su bez značajnih razlika a vrednosti u granicama normalnih. Smatramo da se u obe grupe pacijenata održala dobra postoperativna perfuzija i do 24 sata nakon operacije.

U ovom periodu, nakon 6 i 24 sata nije postojala statistički značajna razlika u volumenima datih kristaloidnih rastvora. Činjenica da su vrednosti UVS nakon 24 sata bile značajno veće u ispitivanoj grupi ukazuje da je samo intraoperativna primena koloida bila dovoljna da se vrednosti UVS održavaju većim i nakon 24 sata od operacije.

Nismo uočili značajne razlike u broju pacijenata i volumenu DE koje su primili između grupa nakon 6 i 24 sata od operacije. Treba uočiti da je manji broj pacijenata u ispitivanoj grupi primio DE u odnosu na kontrolnu što je bilo blizu statističke značajnosti (2 vs 9,  $p=0.05$ ; Tabela 4). Svi pacijenti, u obe grupe, imali su normalne preoperativne parameter hemostaze i trombocita. Intraoperativno veće doze kristaloida kao i veći bilans tečnosti u kristaloidnoj grupi bili su verovatno razlog veće hemodilucije u postoperativnom periodu i razlog većih gubitaka krvi i potrebe za njenom nadoknadom.

Iako nije uočena razlika u volumenima datih tečnosti između grupa u periodu do 6 sati i do 24 sata, utvrdili smo da je postojala značajna razlika u bilansima tečnosti nakon 24 sata. Bilans tečnosti predstavlja razliku između unetih i izgubljenih svih tečnosti iz tela u određenom vremenskom periodu. Naši pacijenti imali su samo unos infuzionih rastvora, krvi i derivata, a gubici su se odnosili na gubitke putem urina, perspiracijom (gubici sa kože i disanjem), stolicom, nazogastričnom sondom, drenažom iz trbuha i eventualno krvarenjem. Rezultati pokazuju da je bilans tečnosti bio značajno niži u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu (758.5 vs 1541; Tabela 13). Ovo znači da je čak nakon 24 sata od operacije u ispitivanoj grupi potrošeno manje kristaloida i održana dobra hemodinamika.

Kao što nije bilo potrebe za primenom vazoaktivnih lekova intraoperativno, tako nismo uočili značajnu razliku u potrošnji vazopresora i inotropa u postoperativnom periodu (Tabela 11.).

Kolorektalna hirurgija i resekcije creva zbog karcinoma, praćene su gubicima tečnosti. Osnovni cilj intraoperativne nadoknade tečnosti je da se izvrši optimizacija tečnostima, odnosno obezbedi pacijentu onaj volumen tečnosti koji je dovoljan za dobru hemodinamiku i tkivnu perfuziju. Dobra tkivna perfuzija smanjuje deficit kiseonika u tkivu i smanjuje učestalost komplikacija i organskih disfunkcija (45). Restrikcija tečnosti je svakako bezbedan i koristan način nadoknade tečnosti (97, 98).

Pojava postoperativnih komplikacija je učestalija nakon perioperativnog neograničenog davanja tečnosti i među čestim komplikacijama mogu se videti intersticijalni edemi, plućno i srčano popuštanje (101-103).

Upotreba koloida rezultuje pomeranjem tečnosti iz lumena creva u krv, dok kristaloidi potenciraju transmukozni prelazak trantečnosti u lumen creva. Prema nekim autorima, postoji prednost upotrebe koloida u perioperativnom periodu, jer manji volumen tečnosti smanjuje pojavu tkivnog edema i pogoduje očuvanju integriteta anastomoza (104).

U našoj studiji, kao što smo do sad pokazali, kombinovanom primenom

koloidnih i kristaloidnih rastvora značajno se smanjio volumen potrošenih kristaloida u ispitivanoj grupi u odnosu na potrošnju čistih kristaloidnih rastvora u kontrolnoj grupi. Iako se u obe grupe sprovodila optimizovana nadoknada tečnosti, kristaloidna grupa je dobila veći volumen rastvora. Hemodinamika u obe grupe bila je zadovoljavajuća ali je u ispitivanoj grupi postignuta bolja dinamika održavanja stabilnih i viših vrednosti UVS i bolja perfuzija tkiva na kraju anestezije kao i od 6 do 24 sata.

Za procenu nastalih intrahospitalnih komplikacija koristili smo Clavien-Dindo klasifikaciju, koja se pokazala kao pouzdano i neophodno sredstvo za procenu postizanja kvalitetnog tretmana hirurških pacijenata (105, 106). Primenom ovog sistema podele komplikacija uočili smo da je učestalost komplikacija u ispitivanoj grupi naše studije bila značajno niža, osim za gradus 1 komplikacije, koje predstavljaju uobičajene devijacije tokom standardnog postoperativnog toka koje ne zahtevaju posebno lečenje. Učestalije komplikacije većeg značaja (gradus 2 i 4) našli smo u kontrolnoj grupi (Tabela 15). Zbog toga, sa stanovišta ovog sistema klasifikacije, postojao je značajnije veći broj sprovedenih terapijskih mera i intervencija, koje nisu uobičajene u postoperativnom oporavku pacijenata, u kontrolnoj grupi.

Skorije objavljena meta-analiza 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 (92). Mi nismo pronašli značajne razlike u učestalosti pojedinačnih komplikacija između grupa (Tabela 15). Od hirurških komplikacija, akutno krvarenje je bilo manje učestalo, u korist ispitivane grupe, a razlika učestalosti među grupama bila je blizu statistički značajne razlike. Postoperativno krvarenje nakon kolorektalne hirurgije je retka komplikacija. Rizik krvarenja zavisi od kvaliteta hirurškog rada, komorbiditeta i narušenog koagulacionog sistema (107). Pacijenti u kontrolnoj grupi su bili skloniji krvarenju što se može dovesti u vezu sa mogućim koagulopatijama izazvanim većim volumenom kristaloida i većim bilansom tečnosti.

Postoperativni gastrointestinalni morbiditet se označava kao nemogućnost tolerisanja ishrane per os, mučnina, povraćanje i abdominalna distenzija. Ovo su

uobičajeni razlozi dužeg zadržavanja pacijenata u bolnici (108). Mi smo u našoj studiji pokazali 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 (Tabela 16). U studiji koju je sproveo Lobo sa saradnicima, pokazan je značaj restrikcije tečnosti. Ovde su pacijenti u obe grupe dobijali 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 (109). Novija meta-analiza pokazala je da restriktivno davanje rastvora značajno smanjuje učestalost pneumonija, edema pluća, pogoduje bržem uspostavljanju crevne funkcije i kraćem zadržavanju pacijenata u bolnici (110).

U našoj studiji pacijenti u ispitivanoj grupi su se značajno kraće zadržali u JIL-u i na OH. Njihovo ukupno zadržavanje u bolnici od dana operacije do otpusta iz bolnice bilo je statistički značajno kraće u odnosu na kontrolnu grupu (Tabela 17.). Primenom metode analize preživljavanja takođe smo pokazali da je zadržavanje u bolnici bilo kraće u ispitivanoj grupi (Tabela 18, Grafikoni 9,10 i 11). Manji unos kristaloida, bolja hemodinamika, bolja tkivna perfuzija i manji bilans tečnosti, doprineli su bržem oporavku i kraćem zadržavanju pacijenata u bolnici.

## 6 ZAKLJUČCI

- Vrednosti praćenih hemodinamskih varijabli, UVS i MVS, bile su zadovoljavajuće u obe grupe pacijenata a hemodinamska stabilnost postignuta je u obe grupe ali se održala u ispitivanoj grupi i u postoperativnom periodu.
- Ukupni volumen utrošenih infuzionih rastvora kao i volumen utrošenih rastvora po kilogramu telesne mase (ml/kg), značajno je manji kod kombinovane primene rastvora u intraoperativnom periodu.
- Vrste infuzionih rastvora utiču na vrednosti najznačajnijih hemodinamskih varijabli. UVS je nakon prvog sata postao značajno veći, a vrednost UVS se održava većom i nakon 24 sata od operacije. Vrednost MVS se na kraju operacije značajno povećala u ispitivanoj grupi. Primenom kombinovanih rastvora se sa manjim volumenom tečnosti održala dobra hemodinamika.
- Zahvaljujući višim vrednostima UVS-a u ispitivanoj grupi tkivna perfuzija se održala boljom i nakon 24 sata od operacije dok se u kontrolnoj grupi registruje značajno smanjenje ishrane tkiva od 6. do 24. postoperativnog sata.
- Primena vazoaktivnih lekova nije bila učestalija ni u jednoj grupi pacijenata.
- Bilans tečnosti nakon 24 sata od operacije je manji kod kombinovane primene rastvora, a već nakon 48 sati nema razlike.
- 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.
- Zadržavanje pacijenata u JIL-u, na OH, kao i ukupna hospitalizacija pacijenata bila je značajno kraća u ispitivanoj grupi.
- Kombinovana primena infuzionih rastvora ne samo da je svojim manjim volumenom obezbedila dobar hemodinamski odgovor, već je kod pacijenata postignut i brži oporavak i kraće zadržavanje u bolnici.
- Hemodinamika u obe grupe bila je zadovoljavajuća ali je u ispitivanoj grupi postignuta bolja dinamika održavanja stabilnih i viših vrednosti UVS i bolja perfuzija tkiva na kraju anestezije kao i od 6 do 24 sata.
-

## 7 REFERENCE

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-77.
2. Lees N, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: Goal directed therapy in high risk surgical patients. *Crit Care*. 2009;13(5):231
3. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit Care Med* 1993;21:977-90.
4. Mujović V. Funkcionalni značaj kardiovaskularnog sistema i hemodinamika, u knjizi: Integrativna fiziologija: Srce i krvotok I, nauka 1998;6:119-132.
5. Lewins R. Saline injections into the veins. *London Medical Gazette*. 1832:257-68
6. Lee JA. Sydney Ringer (1834-1910) and Alexis Hartmann (1898-1964). *Anaesthesia* 1981;36:1115-21.
7. McGuinness S. Improved methods of treatment of shock. *Journal of the American Medical Association* 1920;74:106-7.
8. Shoemaker WC, Schluchter M, Hopkins JA, Appel PL, Schwartz S, Chang PC. Comparison of the relative effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation. *Am J Surg* 1981;142:73-84.
9. Twigley AJ, Hillman KM. The end of the crystalloid era? A new approach to peri-operative fluid administration. *Anaesthesia Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review*. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
10. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
11. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.



12. The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247 - 56.
13. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1901-11.
14. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama* 2013;310:1809-17.
15. Sabljak V, Stefanović B, Simić D, et al. Infuzioni rastvori u inicijalnom zbrinjavanju, u knjizi: Inicijalni tretman urgentnih stanja, urednika N. Kalezić, Medicinski fakultet, Beograd, 2016; 7: 407-427.
16. Sagar PM, Hartley MN, Mancey-Jones B et al. Comparative audit of colorectal resection with POSSUM scoring system. *British Journal of Surgery* 1994; 81:1492-4.
17. Jhanji S, Thomas B, Ely A, et al. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia* 2008;63:695–700.
18. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* 2006;10:81
19. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ; Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005;242:326–41.
20. Schilling PL, Dimick JB, Birkmeyer JD. Prioritizing Quality Improvement in General Surgery. *J Am Coll Surg.* 2008;207: 698-704.
21. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on noncardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383-431.

22. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120: 564-78.
23. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, et al. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 514–9.
24. Kucewicz-Czech Ewa, Krzych LJ, Ligowski M. Perioperative haemodynamic optimization in patients undergoing non-cardiac surgery- a position statement from the Cardiac and Thoracic Anesthesia Section of the Polish Society of Anesthesiology and Intensive Therapy. Part 1. *Anesthesiology Intensive Therapy*, 2017; 49: 6-15.
25. Voldby AW, Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting—a clinical review. *Journal of Intensive Care* 2016; 4:27.
26. Jakob SM, Ruokonen E, Takala J. Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 84: 571–7.
27. Kusano C, Baba M, Takao S, et al. Oxygen delivery as a factor in the development of fatal postoperative complications after oesophagectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 252–7.
28. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130: 423–9.
29. Okano N, Miyoshi S, Owada R, et al. Impairment of hepatosplanchnic oxygenation and increase of serum hyaluronate during normothermic and mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2002; 95: 278–86.
30. De Backer D, Creteur J, Noordally O, et al: Does hepato-splanchnic  $VO_2/DO_2$  dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1219–25.
31. Task Force of the American College of Critical Care Medicine and Society of Critical Care Medicine: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999; 27:639–60.

32. Tighe D, Moss R, Heywood G, et al: Goal-directed therapy with dopexamine, dobutamine, and volume expansion: Effects of systemic oxygen transport on hepatic ultrastructure in porcine sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1997–2007.
33. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Sakka SG: Therapeutic options for the treatment of impaired gut function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 65–9
34. Luzius B, Hildebrand, Vladimir K, et al. Effects of Dopamine, Dobutamine, and Dopexamine on Microcirculatory Blood Flow in the Gastrointestinal Tract during Sepsis and Anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 100:1188–97.
35. Gallagher TJ, Civetta JM. Goal-directed therapy of acute respiratory failure. *Anesth Analg* 1980; 59: 831–4.
36. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176–86.
37. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Br Med J* 1997; 315: 909–12.
38. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; 11: R100.
39. Kern JW, Shoemaker WC: Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30:1686-1689.
40. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Available from <http://guidance.nice.org.uk/MTG3> (accessed 23 December 2017).
41. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP), 2011. Available from [http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen\\_pubs/giftasup.pdf](http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf) (accessed 21 December 2017).
42. Decision Memo for Ultrasound Diagnostic Procedures (CAG- 00309R), 2007. Available from <http://www.cms.gov> (accessed 13 December 2017).
43. Lassen K, Soop M, Nygren J, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009; 144: 961–9.

44. Santosh P, Jan ML, Umakanth P, et al. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients – A clinical review (Part 1). *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012 Apr-Jun; 28(2): 162–171.
45. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102(1):208–15.
46. Shoemaker WC. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94(6):1176–86.
47. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH et al. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330(24):1717-22.
48. Mujović V. Minutni volumen srca i venski priliv, u knjizi: Integrativna fiziologija: Srce i krvotok II, nauka, 1999,15:5-30.
49. Guyton AC. Minutni volume srca, venski priliv i njihova regulacija u knjizi *Medicinska Fiziologija*, 1999;20:233-244.
50. Balogh Z, MC Kinley BA, Cocanour CS et al. supranormal trauma resuscitation sauses more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003;138: 773-76.
51. Santosh P, Jan ML, Umakanth P, et al. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients – A clinical review (Part 1). *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012; 28(2): 162–171.
52. Jemal A, Thomas A, Murrey T et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
53. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, et al. Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome? *Medicine* 2008; 87:259-63.
54. Hoffman WE, Albrecht RF, and Miletich DJ. The influence of aging and hypertension on cerebral autoregulation. *Brain Res*, 1981; 214: 196–199.
55. Pedely Land Gorelick PB. Management of hypertension and cerebrovascular disease in the elderly. *Am. J. Me* 2008; 121: 23–31.
56. Reich DL, Hossain S, Krol M, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesth. Analg* 2005;101:622–628.

57. Mancia G, Cleroux J, Daffonchio A, et al. Reflex control of circulation in the elderly. *Cardiovasc. Drugs Ther* 1991;4: 1223–1228.
58. Mack, G. W. (2004). Hypothalamic control of body temperature: insights from the past. *J. Appl. Physio* 2004;97: 1593–1594.
59. Richman S, Adlard J. Left and right sided large bowel cancer [BMJ](#). 2002 20; 324(7343): 931–932.
60. Glader B: Anemia:General consideration. In Greer JP, Foerster J, Lukens JN, et al (eds): *Wintrob's Clinical Hematology*, 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004: 947-978
61. Wan-H H, Eisenstein S, Parry L, et al. Preoperative malnutrition assessments as predictors of postoperative mortality and morbidity in colorectal cancer: an analysis of ACS-NSQIP *Nutr J*. 2015; 14: 91.
62. Morgan E. Cardiovascular Physiology and Anesthesia. In Morgan E, Mikhail M, Murray M (eds): *Clinical anesthesiology*, 4<sup>th</sup> ed. International Edition, 2006:19; 413-440.
63. Gradishar WJ, Vokes EE. 5-Fluorouracil cardiotoxicity: a critical review. *Ann Oncol*. 1990;1:409–414.
64. Labianca R, Beretta G, Clerici M, et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil:a study on 1083 patients. *Tumori*. 1982;68:505–510.
65. Tong AT, Lenihan D, Divakaran V, et al. B-type natriuretic peptide is a biochemical predictor of myocardial contractile reserve during dobutamine stress echocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:173.
66. Carlson WR. Continuous Intravenous Infusion Chemotherapy. In: Perry CM, ed. *The Chemotherapy Source Book*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2008. p 79-87.
67. Aitkenhead AR, Gilmour DG, Hothersall AP, Ledingham IM. Effects of subarachnoid spinal nerve block and arterial PCO<sub>2</sub> on colon blood flow in the dog. *Br J Anaesth*. 1980;52:1071–7.
68. Gould TH, Grace K, Thorne G, Thomas M. Effect of thoracic epidural anaesthesia on colonic blood flow. *Br J Anaesth*. 2002;89:446–51.

69. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif RS et al. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anesthesia*. 2002; 57: 845-849.
70. Gan TJ, Miller TE, Roche AM. Goal-directed fluid management with transoesophageal Doppler. *Clinical Anesthesiology*. 2009; 23:327-334.
71. Wakeling HG, Mc Fall MR, Jenkins CS, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *BJA*. 2005; 95: 634-642.
72. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, et al. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *BJS*. 2006; 93: 1069-1073.
73. Senagore AJ, Emery T, Luchtefeld M, et al. Fluid Management for Laparoscopic Colectomy: A Prospective, Randomized Assessment of Goal-Directed Administration of Balanced Salt Solution or Hetastarch Coupled with an Enhanced Recovery Program. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2009; 52: 1935-1940.
74. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Critical Care* 2011;15:229
75. Prien T, Backhaus N, Pelster F, et al: Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 1990; 2: 317-23.
76. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012;109(1):69–79.
77. Hauser CJ, Shoemaker WC, Turpin I, et al: Oxygen transport responses to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 811-16
78. Hankeln K, Radel C, Beez M, et al: Comparison of hydroxyethyl starch and lactated ringer's solution on hemodynamics and oxygen transport of critically ill patients in prospective crossover studies. *Crit Care Med* 1989; 17: 133-35
79. Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation* 1976;5:93-102.

80. Audibert G, Donner M, Lefevre JC, et al. Rheologic Effects of plasma substitutes used for preoperative hemodilution. *Anesthesia & Analgesia* 1994;78: 740-5.
81. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC: A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42: 27-36.
82. Riley ET, Cohen SE, Rubenstein AJ, Flanagan B. Prevention of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: Six percent hetastarch versus lactated Ringer's solution. *Anesth Analg* 1995;81:838-42.
83. Siddik SM, Aouad MT, Kai GE, Sfeir MM, Baraka AS. Hydroxyethylstarch 10% is superior to Ringer solution for preloading before spinal anaesthesia for Caesarean section. *Can J Anaesth* 2000; 47: 616-21.
84. Dahlgren G, Granath F, Pregner K, Rosblad PG, Wessel H, Irestedt L. Colloid vs. crystalloid preloading to prevent maternal hypotension during spinal anaesthesia for elective Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1200-6.
85. Bennett V, Vidouris A, Cecconi M. Effects of fluids on macro- and microcirculations. *Critical Care* 2018; 22:74-80.
86. Boyle P, Mullie P, Curado MP, et al. Epidemiology and Prevention. In: Young A, Hobbs R, Kerr D, eds. *ABC of colorectal Cancer*. Oxford: Wiley- Blackwell; 2011.
87. Surgical Management of Colon and Rectal Cancer David E. Beck, MD, *The Ochsner Journal*, Volume 4, Number 3, Summer 2002, 156-162.
88. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2016; 7(3):105-114.
89. David EB. Surgical Management of Colon and Rectal Cancer. *The Ochsner Journal*; 2002; 4:156-162.
90. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000567.
91. Raiman M, Mitchell CG, Biccand BM et al. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients. A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:42-8.

92. Kasper S, Meinert P, Kampe S, et al. Large-dose Hydroxyethyl Starch 130/0.4 Does Not Increase Blood Loss and Transfusion Requirements in Coronary Artery Bypass Surgery Compared with Hydroxyethyl Starch 200/0.5 at Recommended Doses. *Anesthesiology* 2003;99:42–47.
93. Trof RJ, Sukul SP, Twisk JWR et al. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolemia. *Intensive Care Med* 2010;36:697-701.
94. Feldheiser A, Conroy P, Bonomo T et al. Development and feasibility study of an algorithm for intraoperative goal directed hemodynamic management in noncardiac surgery. *J Int Med Res* 2012;40:1227-41.
95. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Brit J Anaesthesia* 2013;110:231-40.
96. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (AAGBI) Safety Guideline—Blood Transfusion and the Anaesthetist: Intra-operative Cell Salvage. 2009. Available from [http://aagbi.org/publications/guidelines/docs/cell20\\_salvage\\_2009\\_amended.pdf](http://aagbi.org/publications/guidelines/docs/cell20_salvage_2009_amended.pdf) (accessed March 22, 2018).
97. Yates, DRA, Davies, SJ, Milner HE and Wilson RJT. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Brit Jour Anaesth* 2014;112(2):281–9.
98. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC: A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42: 27-36.
99. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, et al: Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 92: 855-62.
100. Varadhan KK, Lobo DN. A meta analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010; 69:488–98.
101. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative



- fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238: 641–648.
102. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intra-abdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25–32
  103. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 2009;110: 496–504
  104. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-96.
  105. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
  106. Kirchoff P, Clavien PA, Hahnloser D et al. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient safety in Surgery* 2010;4:5-18.
  107. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, et al. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth Analg* 1999; 89:514–519.
  108. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812–1818.
  109. Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, et al. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesthes Analg* 2012;114:640–651.

## **SPISAK SKRAĆENICA**

UVS - Udarni Volumen Srca

MVS - Minutni Volumen Srca

SAP - Srednji Arterijski Pritisak

PT – Površina Tela

SI - Srčani Indeks

Hb - Koncentracija hemoglobin u krvi

SaO<sub>2</sub> - Saturacija kiseonika u arterijskoj krvi

DO<sub>2</sub> - Dopremanje kiseonika u tkiva

CaO<sub>2</sub> - Arterijska koncentracija kiseonika

VO<sub>2</sub> - Potrošnja kiseonika u tkivu

SC - Splanhnična Cirkulacija

PVO - Periferni Vaskularni Otpor

EDM - Ezofagealni Dopler Monitor

FTc - Flow Time corrected

HES - Hidriksietil Skrob (Hydroxyethyl Starch)

ASA- American Society of Anesthesiologists

BMI - Body Mass Index

MAC - Minimalna alveolarna koncentracija (Minimal Alveolar Concentration)

BIS - Bispektralni Indeks

ETCO<sub>2</sub> - "End-Tidal" vrednost ugljen dioksida (izdisajni ugljen-dioksid)

SD - Standardna Devijacija

SF- Srčana Frekvenca,

NMB- Neuromišićni Blok

Kg TT- kilogram telesne težine

ARDS - Akutni Rspiratorni Distres Sindrom

ABI - Akutna Bubrežna Insuficijencija

CVI - Cerebrovaskularni Isult

TIA - Tranzitorni Ishemijski Atak

IVK - Intraoperativni volumen kristaloida

VK - Volumen kristaloida

TT - Telesna Težina

AK - Autologna Krv

DE - Deplazmatisani Eritrociti

SSP - Sveže Smrznuta Plazma

KOPP - Kognitivni Postoperativni Poremećaji

POI - Per Os Ishrana

JIL - Jedinica Intenzivnog Lečenja

OH - Odeljenje Hirurgije

DOB - Dužina ostanka u bolnici

UZB - Ukupno zadržavanje u bolnici

## **Dr Ana Cvetković (rođena Đurđić)**

### **Biografski podaci**

Rođena 05.11.1978. godine u Beogradu. Osnovnu školu, gimnaziju i osnovnu muzičku školu završila u Beogradu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala 25.9.1997. godine, diplomirala 29.12.2003. godine sa srednjom prosečnom ocenom 8.60 (osam i šezdeset).

Specijalističke akademske studije iz oblasti Kardiologije upisala 14.11.2005. godine. Specijalistički akademski ispit iz kardiologije položila 25.6.2007. godine. Akademsku specijalističku tezu iz kardiologije pod nazivom "Evaluacija vremenskih intervala od pojave bola u grudima do primarne perkutane koronarne intervencije" (mentor Akademik prof. dr Miodrag Ostojić) odbranila 02.06.2010. godine pred članovima komisije: Prof. dr Jovan Peruničić (predsednik), Doc. dr Branko Beleslin, Akademik Prof. dr Miodrag Ostojić.

Od 30.6.2005. do 23.7.2010 godine bila zaposlena kao lekar na terenu u Gradskom zavodu za hitnu medicinsku pomoć Beograd. Od 26.7.2010.godine zaposlena na Odeljenju za anesteziju i reanimaciju Klinike za onkološku hirurgiju, Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije.

Specijalizaciju iz oblasti anesteziologije sa reanimatologijom započela oktobra 2008 godine, a specijalistički ispit položila 24.10.2012. godine, sa odličnim uspehom, pred komisijom u sastavu: Prof dr Vesna Bumbaširević (predsednik), Doc dr Vitomir Ranković i Prof dr Gordana Vlajković.

Doktorske studije iz kardiologije upisala 27.11.2012. godine, odslušala i položila sve ispite, završni usmeni ispit iz koronarne bolesti sa zaključnom ocenom 10 (deset).

Od 7.7.2015. godine obavlja poslove šefa odseka za anesteziju i reanimaciju odeljenja anestezije - Klinike za onkološku hirurgiju na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije.

Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije, , Evropskog udruženja anesteziologa.

Učestvovala na domaćim i stranim kongresima kao predavač.

Govori engleski i ruski jezik.

Udata, ima dvoje dece.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a \_\_\_\_\_

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Postizanje hemodinamske stabilnosti infektivnu rastrokoc  
cefalnom maldicnadou tocnost u klorobituluj kirurgiji

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.4.2018.

Any Cvetkovic

Prilog 2.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Postizanje hemodinamske stabilnosti inflexionim  
sastavka) ciljanom nadoknadom težnosti u klerektalnoj liniji

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.4.2018.

Amir Cvepljovic

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije  
doktorskog rada**

Ime i prezime autora Ana Cvethović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada \_\_\_\_\_

Mentor Prof dr Nevena Kalezić

Potpisani Ana Cvethović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 16.4.2018.

Ana Cvethović

Prilog 3.