

Na osnovu Odluke Vijeća Medicinskog fakulteta o formiranju Komisije za doktorske studije, broj: 392/7 od 21.02.2019. godine a u skladu sa tačkom 3.5 Vodiča za doktorske studije UCG-Centar za doktorske studije, nakon razmatranja ispunjavanja uslova za prijavu teme doktorske disertacije i poštujući princip kopetentnosti, Komisija za doktorske studije dostavlja Vijeću Medicinskog fakulteta

INICIJALNI PRIJEDLOG
sastava Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije

1. Kandidat: **dr med Ognjenka Šarenac**

2. Tema istraživanja : **«Uticaj perioperativno datih amino kiselina, lidokaina i magnezijuma na smanjenje sistemskog inflamatornog odgovora i postoperativnog bola kod velikih abdominalnih operacija»**

3. Komisija za ocjenu podobnosti doktorske teze i kandidata:

- **Prof. dr Miodrag Radunović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - predsjednik
- **Prof. dr Ranko Lazović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor)
- **Prof. dr Ivan Palibrk**, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu - komentor –član
- **Prof. dr Ljubica Pejakov**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore -član
- **Prof. dr Milica Martinović**, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore - član

MEDICINSKI FAKULTET
Komisija za doktorske studije
Prof. dr Filip Vukmirović



09.06.2021



UNIVERZITET CRNE GORE

med 768

Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

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

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

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

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

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

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

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

Translokacija mikrobioma kolona i endotoksemija su predmet interesovanja brojnih istraživanja o postoperativnoj inflamaciji; budući da su pratioci velikih operativnih zahvata i traume. Bolke i saradnici su na uzorku od 25 pacijenata sa operacijama štitaste žlijezde i 52 pacijenata sa velikom abdominalnom operacijom dokazali da je u grupi sa velikom abdominalnom operacijom veća plazmatska koncentracija endotoksina; kao i niži kapacitet neutralizacije endotoksina; u usporedbi sa grupom sa operacijama štitaste žlijezde. Takođe, velike abdominalne operacije su bile praćene većim porastom IL-6 i CRP. Zaključak autora je da endotoksemija predstavlja najznačajniji faktor u pokretanju informativne kaskade nakon hirurške traume. U njihovoj studiji, uzorci krvi su uzimani u više navrata: preoperativno (neposredno nakon uvođa u anesteziju); nakon kožne incizije, nakon ekspozicije operativnog polja; nakon mobilizacije organa (a prije otvaranja šupljeg organa), prije zatvaranja rane; 2h poslije operacije; 6h poslije operacije; kao i 1., 2., 3. i 5. postoperativnog dana.

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

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

Magnezijum dokazano smanjuje rani postoperativni bol (koji se javlja u prva 4 sata nakon operacije); kao i bol nakon 24h; a postoje i navodi da smanjuje postoperativnu mučninu (23). Takode, potvrđena je manja potreba za opioidnim analgeticima nakon upotrebe magnezijuma (4). Pregled literature iz 2016. godine je pokazao da lidokain smanjuje bol u prva 4 postoperativna sata, kao i 24h postoperativno, dok nije bilo značajnog efekta na bol nakon 48h od operacije. Ovaj analgetski efekat lidokaina je bio izražen u laparoskopskoj i otvorenoj abdominalnoj hirurgiji, dok nije primijećen značajan efekat kod pacijenata kojima su vršene intervencije iz domena drugih hirurških disciplina. Postoji ograničena količina dokaza da lidokain ubrzava oporavak gastrointestinalnih funkcija i smanjuje postoperativnu mučninu i povraćanje (24).

Chandrasekaran i saradnici su dokazali termogeni efekat intraoperativne infuzije aminokiselinskih rastvora u grupi pacijenata sa velikim kolorektalnim operacijama (25); podudarno sa prethodnim zaključkom Selldena i saradnika (26). Imunomodulatorni efekat aminokiselina (u prvom redu glutamina i arginina korišten u sklopu imunonutricije) je posebno ispitan i dokazan kao blagotvoran kod pacijenata sa pankreatikoduodenektomijom (operacijom koja je, zbog opsega operativne traume, praćena velikim postoperativnim porastom lučenja IL-6). Glutamin služi kao donor azota u procesu oporavka, suportivni faktor dejstva GALT (eng. gut-associated lymphoid tissue: limfno tkivo digestivnog trakta); dok arginin suzbija prekomjerno lučenje IL-1, IL-6, IL-18 i TNF- α (27).

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

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

Hipoteze:

1. Perioperativna upotreba lidokaina, aminokiselinskog rastvora i magnezijuma dovodi do smanjenog porasta inflamatornih parametara povezanog sa abdominalnim operacijama.
2. Perioperativna upotreba lidokaina, aminokiselinskog rastvora i magnezijuma smanjuje postoperativni bol.

Materijali, metode i plan istraživanja

Definisanje populacije i mjesto ispitivanja:

Istraživanje će biti sprovedeno na sljedećoj populaciji (u dvije grupe po 30 pacijenata):

- pacijenti starosti 35-75 godina; oba pola; kojima se vrši elektivna abdominalna operacija u Kliničkom centru Crne Gore

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

1. pridružena maligna oboljenja (osim malignog oboljenja digestivne cijevi zbog kojeg se vrši operacija)
2. autoimuna oboljenja ili oboljenja karakterisana urođenom/stečenom imunodeficijencom
3. prethodna ili trenutna upotreba imunomodulatorne terapije
4. hitna hirurška stanja (zbog inicijalno izmijenjenih parametara inflamacije)
5. postoperativne komplikacije koje se karakterišu izmjenom inflamatornog odgovora (uključujući i infektivne komplikacije, dehiscenciju anastomoze itd.)

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

Dio studije - studija presjeka – randomizacija pacijenata u dvije grupe (grupa 1 u kojoj će biti upotrijebljeni lidokain, aminokiselinski rastvor i magnezijum) i grupa 2 (u kojoj neće biti upotrijebljeni lijekovi kao u grupi 1 – konvencionalna anestezija). Obje grupe će imati po 30 pacijenata.

Dio studije - prospektivno praćenje – kroz praćenje bolesnika u toku hospitalizacije biće utvrđen stepen i obrazac inflamatornog odgovora na traumatu.

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

- Rehidraciju i uspostavljanje elektrolitskog balansa
- Cirkulatornu stabilizaciju
- Režim gladovanja po ASA (eng. *American Society of Anaesthesiologists* – Američko udruženje anesteziologa) protokolu za preoperativno gladovanje
- Ordiniranje gastroprotektiva i sedativa oralno 6 h prije operacije
- Venska i muskularna premedikacija benzodiazepinom neće biti sprovedena.

- Svakom pacijentu ordiniranje niskomolekularnog heparina 12h prije operacije (enoksaparin ili dalteparin u dozi usklađenoj sa tjelesnom masom i komorbiditetima) i prevenciju duboke venske tromboze

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

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

U drugoj grupi pacijenata, pored konvencionalnog načina vođenja anestezije, daje se lidokain 2% u dozi 100mg intravenski prije hirurške incizije, a potom 300 mg u kontinuiranoj infuziji (od 500ml 0.9% NaCl) sve vrijeme trajanja operativnog zahvata. Brzina infuzije usklađuje se sa vremenom trajanja operacije (prosječna brzina je 250ml/h). Pored lidokaina, daje se i infuzija sa magnezijumom (u dozi od 2g) 20 minuta u preoperativnoj pripremi. 10%-tni rastvor aminokiselina Aminosol[®] (proizvođač Hemomont d.o.o. Podgorica, Crna Gora) se daje centralnim venskim kateterom intravenski; maksimalnom brzinom 200ml/h, sve vrijeme trajanja operacije. Maksimalna doza iznosi 2g aminokiselina / kg tjelesne mase.

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

U drugoj grupi pacijenata se takođe koristi prvenstveno opioidna anestezija; te se na kraju operacije takođe daje morfijum.

Ispitivanje za potrebe istraživanja podrazumijeva sljedeće:

1. Inicijalno prikupljanje podataka (pol, godina rođenja, tjelesna masa, tjelesna visina, pridružena oboljenja i stanja, oboljenje kao indikacija za operativni tretman, planirana vrsta operacije, ASA skor; vrijednost laboratorijskih inflamatornih parametara jutro prije operacije – broj leukocita, neutrofila, limfocita, trombocita; fibrinogen, CRP)
2. Intraoperativni parametri (mjereno na samom uvodu u anesteziju prije hirurške incizije, a zatim ponovo neposredno nakon vadenja preparata):
 - dužina trajanja operacije
 - temperatura u sali
 - tjelesna temperatura pacijenta
 - količina opioidnog analgetika koja je ordinirana u toku operacije

3. Postoperativni parametri (mjereni 2h postoperativno; 6h postoperativno; kao i 1., 2., 3. i 5. postoperativni dan – svakog od navedenih dana u 06h):

- broj leukocita, neutrofila, limfocita
- broj trombocita
- fibrinogen
- CRP
- Interleukin-6
- prokalcitonin
- hepatogram (AST, ALT, gama-glutamil transferaza, alkalna fosfataza, ukupni i konjugovani bilirubin)
- tjelesna temperatura
- skale bola prije dnevne analgetske terapije: NRS (numerička rejting skala 0-10), VAS (vizuelna analogna skala)
- pojava gasova, pojava stolice
- biće zabilježena pojava sljedećih eventualnih komplikacija: kognitivna disfunkcija; plućne komplikacije (efuzija pleure, atelektaza, respiratorni distres); kardiovaskularne i tromboembolijske komplikacije

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

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

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

Očekivani naučni doprinos

Očekivani naučni doprinos

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

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

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

Spisak objavljenih radova kandidata

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

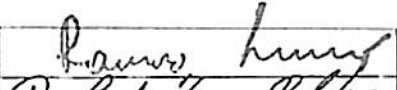
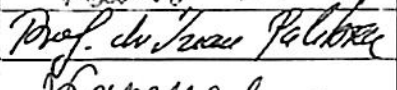
Popis literature

1. Alazawi W et al. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg* 2016; 264(1): 73-80
2. Hall, JF. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2019
3. Gropper M et al. Miller's Anaesthesia. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier 2019.
4. Mitra et al. New Advances in Acute Postoperative Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22(5):35
5. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004; 10:201-222
6. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:139-162
7. Buttenschoen K et al. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23(3):259-67.
8. Brunicki CF et al. Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2015.
9. Bown MJ et al. The systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and mortality after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2003; 37:600-606.
10. Kelly KJ et al. Risk stratification for distal pancreatectomy utilizing ACS-NSQIP: preoperative factors predict morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:250-259.
11. Oberhofer D et al. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J* 2012; 53:612-619.
12. Novotny A et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg* 2007; 194:35-39.
13. Tschakowsky K et al. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26:54-64.
14. Durila M et al. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). *BMC Anesthesiol* 2012; 12:12.
15. Mokart D et al. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94:767-773.
16. Rettig TC et al. Postoperative interleukin-6 level and early detection of complications after elective major abdominal surgery. *Ann Surg* 2015; 263(6): 1207-12.
17. de Buck van Overstraeten A et al. Postoperative Inflammatory Response in Crohn's Patients: A Comparative Study. *J Crohns Colitis* 2015; 9(12):1127-31.
18. Bolke E et al. Inflammatory response during abdominal and thyroid surgery: a prospective clinical trial on mediator release. *Shock* 2001; 16(5):334-339.
19. Kirdak T et al. Inflammatory response markers in rats undergoing abdominal surgical procedures. *Ann Gastroenterol.* 2020; 33:528-535.
20. Kvarnström AI, et al. Complement activation and interleukin response in major abdominal surgery. *Scand J Immunol* 2012; 75(5): 510-6.
21. Ihn CH et al. Comparison of stress hormone response, interleukin-6 and anaesthetic

- characteristics of two anaesthetic techniques: volatile induction and maintenance of anaesthesia using sevoflurane versus total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl. *J Int Med Res* 2009; 37(6):1760-71.
22. Ke JJ et al. A comparison of the effect of total intravenous anaesthesia with propofol and remifentanyl and inhalational anaesthesia with isoflurane on the release of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients undergoing open cholecystectomy. *Anaesth Intensive Care* 2008; 36(1):74-8.
23. De Oliveira GS Jr et al. Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013;119(1):178–90.
24. Weibel S et al. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis. *Br J Anaesth*. 2016; 116(6):770-83.
25. Chandrasekaran et al. Nutrient induced thermogenesis during major colorectal excision--a pilot study. *Colorectal Dis* 2005; 7(1):74-8.
26. Sellden et al. Augmented thermic effect of amino acids under general anaesthesia: a mechanism useful for prevention of anaesthesia-induced hypothermia. *Clin Sci (Lond)* 1994; 86(5):611-8.
27. Jablonska et al. The Role of Immunonutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Nutrients* 2020; 12:2547.
28. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Aminosol® 10%, rastvor za infuziju – UPUTSTVO ZA LEK. 2013. Dostupno online na: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-6290-12-001.pdf>.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof. dr Ranko Lazović	
Drugi mentor	Doc.dr Ivan Palibrk	
Doktorand	Dr Ognjenka Šarenac	

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,
07.06.2021.

Ime i prezime doktoranda
