

2019. vol. 35, broj 3

ISSN 0352-7786 COBISS.SR-ID 5465346

Materia Medica



KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN

Materia Medica

MATERIA MEDICA
Volumen 35, Issue 3, 2019.

Indexed in Biomedicina Serbica
Indexed in SCIndeks beta

Glavni i odgovorni urednik / Editor-in-Chief
Prof. dr Sanja M. Milenković

Pomoćni urednici / Associate Editors
Prof, dr Milan B. Jovanović
Dr Vuk Aleksić

Ombudsman časopisa / Ombudsman of the Journal
Prof. dr Dejan Stevanović

Sekretar časopisa / Secretary of the Journal
Aleksandra Lukić

Izdavački savet / Publishers Advisory Board
Dr Aleksandar Stanojević
Mr sc dr Saša Drinjaković
Ivana Škundrić, dipl. pravnik
Anđelka Mihajlović, dipl. ecc
Aleksandra Stojić, VMS
Snežana Pejović, VSTS
Olga Sneškov

Osnivač, vlasnik i izdavač / Founder, Owner and Publisher
KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR ZEMUN-BEOGRAD
(Osnovan 1784 / Founded 1784)

Predsednik Izdavačkog saveta /
President of the Publishers Board
Dr Aleksandar Stanojević

Adresa uredništva / Editorial Address
Vukova 9, 11080 Zemun-Beograd, 011/377-2692,
e-mail: KBCZemunMateriaMedica@gmail.com

**Priprema za štampu i grafička obrada /
Prepress and layout:**
Radojica Đurić

Štampa / Printed by:
Vili trade d.o.o., Zemun

ISSN 0352-7786 COBISS.SR-ID 5465346

Nacionalni uređivački odbor National Editorial Board

Atanasijević Tatjana, ISM, Beograd
Cvetković Zorica, KBC Zemun, Beograd
Dejan Stevanovic, KBC Zemun Beograd
Dragoš Stojanovic, KBC Zemun Beograd
Glivic Zoran, KBC Zemun, Beograd
Isenović Esma, INN Vinca Beograd
Jović Nebojša, VMA Beograd
Libek Vesna, KBC Zemun
Marinković Tatjana, VSZS Visan, Beograd
Miodrag Vukčević, KBC Zemun Beograd
Mitrović Nebojša, KBC Zemun, Beograd
Nešković Aleksandar, KBC Zemun, Beograd
Panjković Milana, KC Vojvodine, Novi Sad
Perović Milan, GAK Narodni front, Beograd
Puškaš Laslo, MF Beograd
Ratko Tomašević, KBC Zemun, Beograd
Štrbac Mile, KBC Zemun
Tamara Jemcov, KBC Zemun Beograd
Vidaković Radoslav, KBC Zemun Beograd

Međunarodni uređivački odbor International Editorial Board

Priebe Stefan, London, UK
Tot Tibor, Falun, Sweden
Andrejević Predrag, Pieta, Malta
Podvinec Mihael, Aarau, Switzerland
Begum Najma, Bethesda, USA
Nina Gale, Ljubljana, Slovenia
Galizia Caruana Gordon, Pieta, Malta
Stojanović-Susulić Vedrana, Randor, USA
Attard Alex, Pieta, Malta
Vujanić Gordan, Cardiff, UK



**KLINIČKO BOLNIČKI CENTAR
ZEMUN - BEOGRAD**

ORIGINALNI RADOVI

Uticaj hiperbarične oksigenacije na razvoj kolateralnih arterija nogu kod dijabetičara sa klaudikacijama

Nina Vasić Milivojević, Nenad Janeski

REVIJALNI ČLANAK

Preoperativna priprema pacijenata sa cirozom

Marina Boboš, Irina Nenadić, Marko Đurić, Aleksandra Vukotić, Radmila Čuljić, Predrag Stevanović

AKTUELNO

ERAS Protokol u laparoskopskoj hirurgiji kolona

Irina Nenadić, Katarina Oketić, Ana Janićijević, Marko Đurić, Marina Boboš, Miljan Milanović, Dragan Radovanović, Dejan Stojakov, Predrag Stevanović

UPUTSTVO ZA AUTORE**ORIGINAL ARTICLES**

1794 **Effect of hyperbaric oxygen therapy on the development of collateral arteries in diabetic patients with leg claudication**

Nina Vasic Milivojevic, Nenad Janesk

REVIEW ARTICLE

1802 **Preoperative evaluation of patients with cirrhosis**

Marina Bobos, Irina Nenadic, Marko Djuric, Aleksandra Vukotic, Radmila Culjic, Predrag Stevanovic

ACTUAL

1818 **ERAS Protocol in Laparoscopic Colon Surgery**

Irina Nenadic, Katarina Oketic, Ana Janicevic, Marko Djuric, Marina Bobos, Miljan Milanovic, Dragan Radovanovic, Dejan Stojakov, Predrag Stevanovic

1829

Uticaj hiperbarične oksigenacije na razvoj kolateralnih arterija nogu kod dijabetičara sa klaudikacijama

Nina Vasić Milivojević¹, Nenad Janeski²

¹ Služba baromedicine, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

² Služba radiologije, Kliničko bolnički centar Zemun, Beograd, Srbija

Apstrakt

Poznat je uticaj hiperbarične oksigenacije na lečenje ishemijskih ulkusa kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom, ali je manje poznat uticaj HBOt na dijabetičare klaudikante, one koji imaju drugi stadijum periferne vaskularne bolesti (bez ulceracija). Mi smo u ovoj studiji pokušali da ukažemo na uticaj HBO na razvoj kolateralnih arterija, tj. na proces arteriogeneze, a posledično i na simptom klaudikacija. U case-control studiju uključeno je ukupno 30 ispitanika. Inkluzioni kriterijumi su bili: dijagnoza diabetes mellitusa najmanje pet godina, kao i Doplerom verifikovana distalna angiopatija. Ispitanici su nasumično podeljeni u dve grupe. Kontrolna grupa (n=15), je lečena samo standardnim metodama. Ispitanici iz eksperimentalne grupe su primili po 20 HBOT-a u jednodesnoj hiperbaričnoj komori po 70 minuta, na pritisku od 2,0 ATA. S obzirom na pretpostavke o arteriogenetskom dejstvu hiperbarične oksigenacije Doplerom se pratio eventualni razvoj novih arterijskih kolaterala, nakon 20 HBO tretmana i na kontrolnom pregledu, 3 meseca nakon HBO terapije. Uočeno je da postoji statistički visoko značajna razlika u broju registrovanih funkcionalnih malih krvnih sudova potkolenice pre tretmana, i tri meseca kasnije, a nakon 20 HBO seansi, i na levoj i na desnoj nozi, u okviru eksperimentalne grupe. Takođe je uočena visoko statistički značajna razlika u broju novoformiranih krvnih sudova kod pacijenata iz eksperimentalne i u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe. Naša studija pokazuje da HBO terapija pozitivno utiče na razvoj kolateralnih krvnih sudova nogu i da bi mogla naći primenu u lečenju bolesnika obolelih od diabetes mellitusa sa angiopatijom i klaudikacionim tegobama.

Effect of hyperbaric oxygen therapy on the development of collateral arteries in diabetic patients with leg claudication

Nina Vasic Milivojevic¹, Nenad Janeski

¹Department of Baromedicine, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

²Department of Radiology, Clinical Hospital Center Zemun, Belgrade, Serbia

Abstract

The effect of hyperbaric oxygenation on the treatment of ischemic ulcers on patients with diabetic angiopathy is known, but the effect of HBO t (hyperbaric oxygen therapy) on diabetic claudicates is less known, i.e. to those that have the second stage of peripheral vascular disease (without ulceration). In this study, we tried to point out the impact of hyperbaric oxygen (HBO) on the development of collateral arteries, i.e. the process of arteriogenesis, and consequently the symptom of claudication. 30 subjects in total were included in the case-control study. Inclusion criteria were: diagnosis of diabetes mellitus for at least five years, as well as Doppler-verified distal angiopathy. The respondents were randomly divided into two groups. The control group (n = 15) was treated by standard methods only. The respondents in the experimental group received 20 HBOTs each in a single-chamber hyperbaric chamber for 70 minutes at a pressure of 2.0 ATA. In this regard the assumptions of the arteriogenic effect of hyperbaric oxygenation, the eventual development of new arterial collaterals it was monitored by Doppler. after 20 HBO treatments and at the follow-up, 3 months after HBO therapy. It was observed that there was a statistically highly significant difference before treatment, in the number of registered functional small blood vessels of the lower leg and three months later, and after 20 HBO sessions, both on the left and the right leg, within the experimental group. There was observed also a highly statistically significant difference in the number of newly formed blood vessels on experimental patients in comparison with the patients from the control group. Our study shows that HBO therapy has a positive effect on the development of collateral blood vessels of the legs and that it may find application in the treatment of patients with diabetes mellitus with angiopathy and

Ključne reči: hiperbarični kiseonik, diabetes mellitus, periferna arterijska bolest, intermitentne klaudikacije, arteriogeneza, kolateralne arterije

claudication disorders. Our study shows that HBO therapy has a positive effect on the development of collateral blood vessels of the legs and that it may find application in the treatment of patients with diabetes mellitus with angiopathy and claudication disorders.

Keywords: hyperbaric oxygen, peripheral arterial disease, intermittent claudication, arteriogenesis, collateral arteries

Uvod

Diabetes mellitus je metabolički poremećaj multiple etiologije najčešće udružen sa vaskularnim komplikacijama. One mogu biti mikrovaskularne (retinopatija, neuropatija i nefropatija) i makrovaskularne (kardiovaskularne i periferne vaskularne bolesti). Periferna arterijska bolest se klasifikuje u 4 stadijuma: prvi je asimptomatski, drugi je funkcionalni bol (klaudikacije), treći je bol u miru, a četvrti predstavljaju nezarastajući ulkusi i gangrene. Arterijska bolest nogu drugog stadijuma klinički se pored intermitentnih klaudikacija manifestuje i odsustvom pulsa na potkolenici ili stopalu, hladnom kožom, te trofičnim promenama na koži¹. Standardna terapija intermitentnih klaudikacija u cilju razvoja novih kolateralnih krvnih sudova nogu, obuhvata modifikovanje stila života i medikamente (Cilostazol u prvom redu).

Hiperbarična oksigenacija (HBO) predstavlja terapijsku i dijagnostičku metodu u kojoj pacijent u specijalizovanim uslovima pod pritiskom višim od atmosferskog udiše 100% molekulski kiseonik². Princip dejstva hiperbaričnog kiseonika bazira se na tome da povećanje pritiska povećava rastvorljivost kiseonika i njegovu koncentraciju u plazmi, što povećava difuzioni gradijent za njegovu dostavu u udaljena tkiva, a to je glavna pretpostavka HBOt. Hiperbarična oksigenacija se danas primenjuje u terapiji niza kliničkih stanja (dekompresivna bolest, arterijska gasna embolija, trovanje CO, gasna gangrena, kraš povrede, hronične nezarastajuće rane, nekrotišuće infekcije mekih tkiva, refraktorni osteomijelitis, ...).

Pored angiogenetskog efekta, HBOt, koji je poznat, mi želimo u okviru ove studije da ukažemo na uticaj HBO na razvoj kolateralnih arterija, tj. na proces arteriogeneze. Proces transformacije malih arteriola u mnogo veće arterije, zove se arteriogeneza³. Arteriogeneza i angiogeneza su dva različita procesa. Dok je angiogeneza indukovana hipoksijom, kolateralni krvni sudovi razvijaju se u neishemičnim područjima^{3,4}. Doppler ultrazvuk krvnih sudova nogu je bezbolna, neinvazivna dijagnostička procedura kojom se meri protok krvi kroz krvne sudove donjih ekstremiteta. Pored uvida u stanje magistralnih arterija, brzina protoka kroz njih, te prisustva aterosklerotskih plakova i posledičnih stenoza/okluzija, moguće je registrovati i male kolateralne arterije distalno, i odrediti njihov broj⁵.

Mehanizam dejstva kojim bi se mogao objasniti eventualni pozitivan uticaj HBOt na arteriogenezu uključuje stimulatívni uticaj na dva faktora arteriogeneze: b-FGF i Pl-FGF. Ovi navedeni stimulatívni efekti hiperbarične oksigenacije na specifične faktore rasta mogli bi se smatrati razlogom za primenu HBO kao terapijskog metoda u slučajevima manifestne angiopatije sa intermitentnim klaudikacijama kod pacijenata sa dijabetes mellitusom, sa polaznom pretpostavkom da bi usled arteriogenetskog efekta HBO nastala bolja perfuzija prethodno ishemičnih područja, razvojem kolateralnih krvnih sudova^{4,6,7,8}.

Materijal i metode

U studiji koja je sprovedena u Službi baromedicine KBC Zemun uključeno je ukupno 30 ispitanika. Inkluzioni kriterijumi su bili: dijagnoza diabetes mellitusa najmanje pet godina, kao i subjektivno manifestna distalna angiopatija. Od ukupnog broja pacijenata, 9 je bilo žena, a 21 muškarac. Prosečna starost ispitanika bila je 64±5.3. Ispitanici su nasumično podeljeni u dve grupe. Eksperimentalna grupa (n=15)

je, uz standardni tretman, podvrgnuta terapijskom tretmanu hiperbaričnom oksigenacijom. Kontrolna grupa (n=15), je lečena samo standardnim metodama. Standardni metod obuhvata medikamentozni tretman-primenu antiagregacionih lekova, antihipertenziva, statina, i, eventualno, pentoksifilin, uz preporuku za modifikovanjem načina života (pešačenje do pojave bola, higijensko-dijetetski režim ishrane i prestanak pušenja). Svi ispitanici su dobrovoljno pristali da učestvuju u studiji, što su potvrdili potpisanim pismenom saglasnošću. Da bi bili uključeni u studiju svi ispitanici su prošli selekcionu medicinski pregled-uz Rtg pluća, ORL i kardiološki pregled, doplerski snimak krvnih sudova nogu i nalaz vaskularnog hirurga.

Svakom pacijentu je, potom, urađen Doppler krvnih sudova nogu u KBC Zemun, sa posebnim osvrtom na postojanje kolateralne mreže krvnih sudova. Nakon pauze od 3 meseca, u cilju potvrde uticaja hiperbaričnog kiseonika na arteriogenezu, radi se kontrolni Doppler, u okviru kog radiolog-saradnik verifikuje i opisuje pojavu novih, u prethodnom snimanju neregistrovanih, kolateralnih arterija.

Protokol hiperbarične oksigenacije: Ispitanici iz eksperimentalne grupe su primili po 20 HBO terapija u jednomesnoj hiperbaričnoj komori Draeger tip 1000 i 1200, po 70 minuta, na pritisku od 2,0 ATA.

U studiji smo pratili eventualni razvoj novih arterijskih kolaterala, nakon 20 HBO tretmana i na kontrolnom pregledu, 3 meseca nakon HBO terapije. Upoređivanjem nalaza, nakon prebrojavanja kolateralnih arterija potkolenice, posebno za svaku nogu, definisana su tri moguća ishoda: pogoršanje, isti nalaz ili poboljšanje.

Rezultati

Ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji po polu između grupa, kao ni u distribuciji po godinama starost. Takođe, nije nađena statistički značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe u odnosu na broj pacijenata sa dijabetesom tip 1 i dijabetesom tip 2, kao niti u dužini trajanja dijabetesa ($p > 0,01$). Grupe se nisu značajno razlikovale ni u broju pacijenata koji su na oralnoj, odnosno insulinskoj terapiji. U eksperimentalnoj grupi dva su pacijenta bila isključivo na insulinskoj terapiji, osam ih je bilo isključivo na oralnoj, a pet na kombinovanoj. U kontrolnoj grupi samo je jedan pacijent bio isključivo na insulinskoj, pet ih je bilo na oralnoj terapiji, dok je devet pacijenata bilo na kombinovanoj. Prosečno trajanje klaudikacionih tegoba bilo je 39 u eksperimentalnoj, a 43,5 meseca u kontrolnoj grupi.

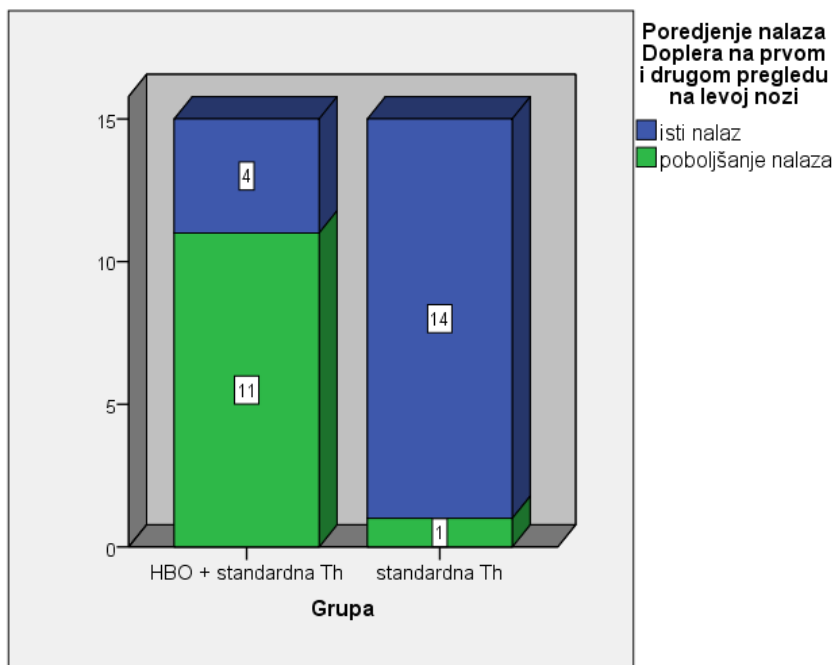
Zanimljivo je da su svi pacijenti, iz obe grupe, bili pušači, i to, u proseku, čak 41, odnosno 33 godine, iako je, u trenutku izvođenja studije 60% njih (eksperimentalna), odnosno 73% (kontrolna grupa), ostavilo cigarete.

Nalaz Doppler-a krvnih sudova pacijenata, pre početka hiperbarične oksigenacije, i tri meseca po završetku svih 20 seansi je prikazan u Tabeli 1.

			Poređenje nalaza Dopplera na prvom i drugom pregledu na levoj nozi		Ukupno
			isti nalaz	poboljšanje nalaza	
Grupa	HBO + standardna Th	N	4	11	15
		%	26,7%	73,3%	100,0%
	standardna Th	N	14	1	15
		%	93,3%	6,7%	100,0%

Tabela 1. Doppler nalaz na levoj nozi u obe grupe

Uočljiva je razlika nalaza na levoj nozi između eksperimentalne i kontrolne grupe (73%, tj. 11 pacijenata, imalo je poboljšanje nalaza u prvom, a svega 6,7%, tj. 1 pacijent, u drugoj grupi) Tabela 1. i Dijagram 1.



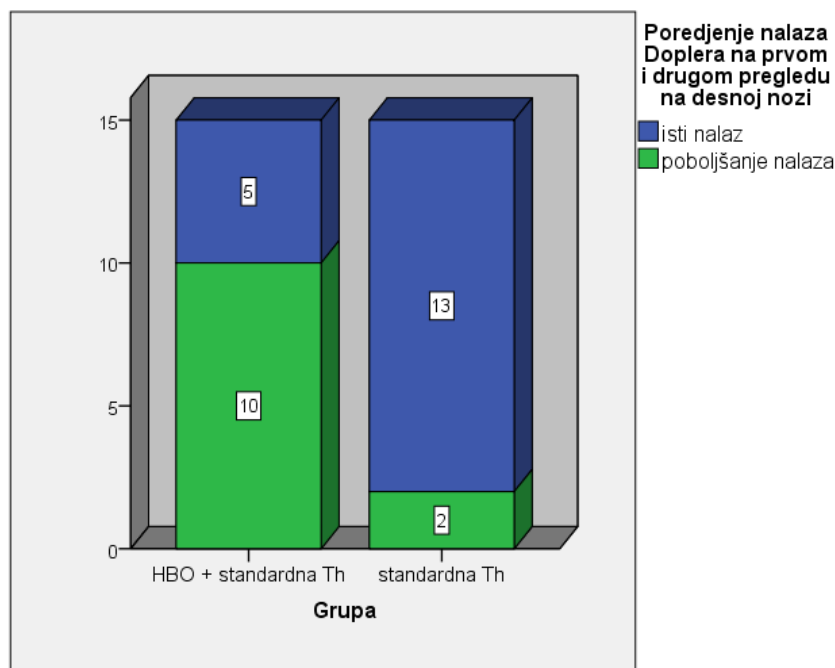
Dijagram 1. Doppler nalaz na levoj nozi u obe grupe, na prvom pregledu i kontroli

Hi kvadrat testom analizirani su dobijeni podaci iz obeju grupa, i dobila se statistički visoko značajna razlika ($\chi^2= 13,89$, $df= 1$, $p<0, 01$).

			Poredjenje nalaza Doplera na prvom i drugom pregledu na desnoj nozi		Ukupno
			isti nalaz	poboljšanje nalaza	
Grupa	HBO + standardna Th	N	5	10	15
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	standardna Th	N	13	2	15
		%	86,7%	13,3%	100,0%

Tabela 2. Doppler nalaz na desnoj nozi u obe grupe

I na desnoj nozi, poboljšanje je nađeno u većem procentu u eksperimentalnoj (66, 7%) nego u kontrolnoj grupi (13,3%).



Dijagram 2. Doppler nalaz na desnoj nozi u obe grupe, na prvom pregledu i kontroli

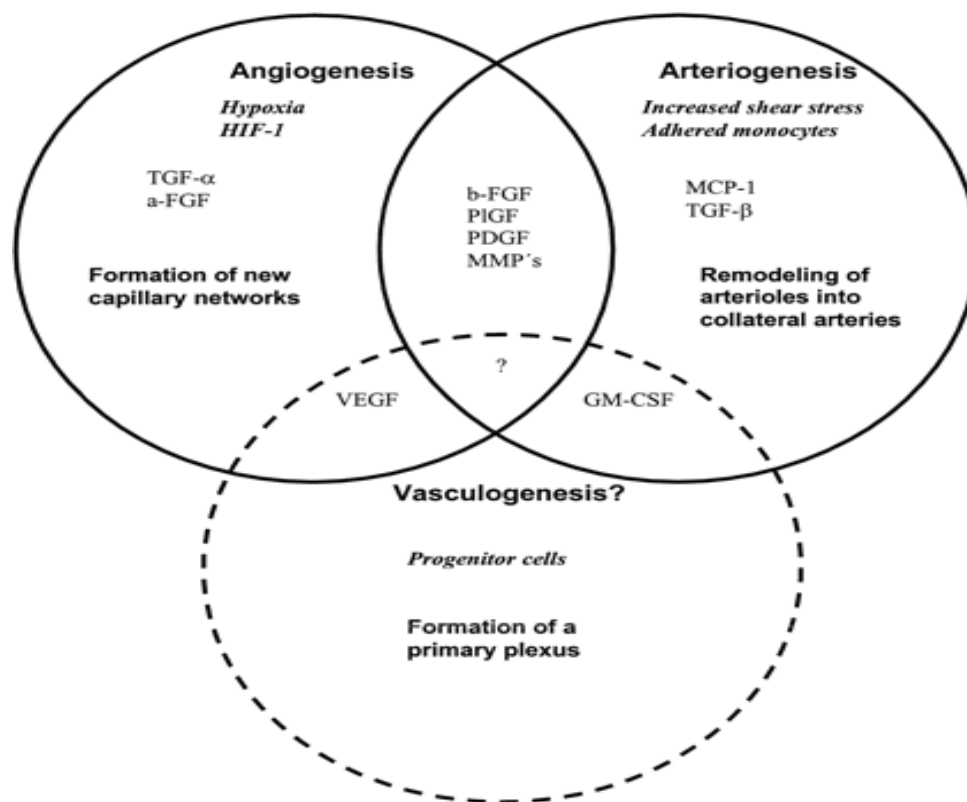
Diskusija

Naša studija pokazuje stimulativan uticaj HBOt na arteriogenezu metodom Dopplerskog utvrđivanja razvoja novih kolateralnih krvnih sudova potkolenice nakon primenjene terapije. Iako je arteriografija suveren metod za precizno dijagnostičko utvrđivanje strukture kolateralne mreže, kao orijentaciono sredstvo za brzu procenu postojanja kolateralnih arterija, pa i aproksimativno određivanje broja tih novoootvorenih krvnih sudova, može poslužiti i kolor dopler ultrazvuk, a za šta postoje i navodi u literaturi^{9,10}. Objektivni parametar, Dopplerska kvantifikacija razvoja kolateralnih krvnih sudova na donjim ekstremitetima, je praćen nakon tri meseca posle upotrebe HBO terapije, da bi se obezbedio adekvatan vremenski okvir za razvoj novih krvnih sudova. Uočeno je da postoji statistički visoko značajna razlika u broju registrovanih funkcionalnih malih krvnih sudova potkolenice pre tretmana, i tri meseca kasnije, a nakon 20 HBO seansi, i na levoj i na desnoj nozi, u okviru eksperimentalne grupe. Takođe je uočena visoko statistički značajna razlika u broju novoformiranih krvnih sudova kod pacijenata iz eksperimentalne i u odnosu na pacijente iz kontrolne grupe.

Noviji dokazi govore u prilog tome da bi HBOt mogla imati povoljan efekat na vaskularnu funkciju putem modulacije kako produkcije vazokonstriktornih i vazodilatatornih supstanci (modulacija NO, u prvom redu), tako i vaskularnog odgovora na ove supstance (inače oštećenog kod dijabetične angiopatije)¹¹. Postoje i istraživanja koja, bar na životinjskom modelu, govore u prilog regresije aterosklerotskih promena na krvnim sudovima primenom HBOt¹².

Malo je dostupnih radova koji se bave uticajem hiperbarične oksigenacije na pacijente sa perifernom vaskularnom bolešću, i simptomima intermitentnih klaudikacija, a bez ulceracija. Hronična okluzivna bolest arterija, sa arteriosklerozom u svojoj osnovi, glavni je uzrok ishemijske bolesti donjih ekstremiteta, čiji je najvažniji simptom intermitentna klaudikacija koja se razvija kada protok krvi pri naporu nije dovoljan da zadovolji povećane zahteve mišića i njihovu povećanu metaboličku aktivnost, te tkivo lišeno kiseonika trpi posledice neodgovarajućeg metabolizma¹³.

U literaturi postoje navodi da HBO dovodi do poboljšanja perfuzije ishemičnog tkiva, a samim timi do adekvatnog snabdevanja tkiva energetskim i gradivnim materijama, kao i kiseonikom, te da hiperbarična oksigenacija generalno poboljšava cirkulaciju krvi (snižava viskoznost plazme i agregaciju trombocita, ubrzava neokapilarizaciju i povećava elastičnost opne eritrocita). Primenom HBO, adekvatan pO₂ može se održavati na udaljenosti od kapilarnog zida 9 puta većoj od one u normobaričnim uslovima. Sa razvojem bogate kolagene mreže, kapilarni pupoljci brzo napreduju, prorastaju tkivo i formiraju nove kapilarne lukove¹⁴. Retke su studije koje su se bavile uticajem HBOt na proces arteriogeneze (Šema 1.).



Šema 1. Prikaz tri oblika nastanka novih krvnih sudova i uticaj pojedinih faktora rasta na svaki od njih⁴.

Važnu ulogu u stimulaciji arteriogeneze imaju b-FGF (basic fibroblast growth factor) i PIGF (placental growth factor)^{3,4}. Faktor b-FGF je stimulator mitoze za endotelne i za glatke mišićne ćelije, te pokreće i angiogenezu i arteriogenezu^{4,6}. PIGF je faktor rasta nadjen u placenti, a član je porodice VEGF, i ključni je medijator arteriogeneze¹⁵. HBO indukuje ekspresiju PIGF u humanim mezenhimnim stem ćelijama iz kostne srži, verovatno posredstvom procesa vezanih za oksidativni stres, što bi moglo igrati važnu ulogu u HBO indukovanom nastanku novih krvnih sudova⁷. Postoje i dokazi da HBO povećava produkciju b-FGF u fibroblastima^{6,8}, i da na taj način ubrzava oporavak ishemičnog ekstremiteta miša⁶.

Posledica angiopatskih poremećaja nastalih kao komplikacija osnovne bolesti jeste neadekvatno snabdevanje zahvaćenih zona kiseonikom. Primena kiseonika pod hiperbaričnim uslovima pospešuje vaskularnu reaktivnost¹⁶. Lečenje primenom HBO dovodi do revaskularizacije i reperfuzije ugroženih područja, pospešuje aktivnost fagocita i ubrzava proces zarastanja rana¹⁷.

Iz svega navedenog može se zaključiti da je ova naša studija originalna po svojoj tematici, a da ima osnova polaznoj pretpostavci da bi HBO mogla pozitivno delovati na proces razvoja kolateralnih krvnih sudova^{18,19,20,21,22} kod dijabetičara klaudikanata, koji bi trebalo da poboljšaju kvalitet svog života putem produženja klaudikacione distance.

Zaključak

Rezultati sprovedene studije jasno pokazuju Doplerom verifikovan stimulativan uticaj hiperbarične oksigenacije na proces arteriogeneze kojim se kod bolesnika sa dijabetesom i distalnom angiopatijom, sa klaudikacionim tegobama, stvaraju nove kolateralne arterije. To posredno ukazuje da bi HBO terapija mogla imati svoje mesto u lečenju bolesnika obolelih od diabetes mellitusa sa perifernom vaskularnom bolešću drugog stepena.

Literatura

1. Edvard B. Jude. Intermittent claudication in the patient with diabetes, *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 2004(4):238-242.
2. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*. 2004; 9(7):385-395.
3. Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:1143–1151.
4. Van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefler I, Voskuil M, Schaper W. *Stimulation of arteriogenesis: a new concept for the treatment of arterial occlusive disease*. *Cardiovasc Res*. 2001;49:543–553.
5. Macchi C, Catini C, Giannelli F, Cecchi F, Corcos L, Repice F, Gulisano M, Pacini P, Brizzi E; Collateral circulation in distal occlusion of lower limb arteries: an anatomical study and statistical research in 40 elderly subjects by echo-color-Doppler method. *Ital J Anat Embryol*. 1996;101(4):221-7.
6. Asano T, Kaneko E, Shinozaki S, Imai Y, Shibayama M, Chiba T, Ai M, Kawakami A, Asaoka H, Nakayama T, Mano Y, Shimokado K. Hyperbaric oxygen induces basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor expression, and enhances blood perfusion and muscle regeneration in mouse ischemic hind limbs. 2007;71:405-411.
7. Shyu KG, Hung HF, Wang BW, et al. Hyperbaric oxygen induces placental growth factor expression in bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Life Sci*. 2008;83:65–73.
8. Kang TS, Gorti GK, Quan SY, et al. Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg*. 2004;6:31-35.
9. Guch AA, Sukharev II, Segbosian KV, Vlaškov GG, [Collateral blood circulation in the occlusion of femoro-popliteal segment of the lower extremity arteries]. *Klin Khir*. 8-17:(5);1999.
10. McGahan JP, Teefey SA, Needleman L, *General and Vascular Ultrasound: Case Review*, 3th ed, 2015, page 48.
11. S. Unfirer, A. Kibel, I. Drenjančević -Perić, The effect of hyperbaric oxygen therapy on blood vessel function in diabetes mellitus, *Medical Hypotheses* 2008;71(5):776-780.
12. Kudchodkar JB, Wilson J, Lacko A, Dory L. Progression and accelerates the regression of atherosclerosis in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1637–43.
13. David T Nash. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *The Diabetes Educator*, 2001;27(1):28-34

14. Zoranović M, Jevtić M, Jovanović M, Pucar D, Čizmić M. Određivanje efekata hiperbarične oksigenacije u terapiji hronične okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta metodom perfuzione scintigrafije. *Vojnosanitetski pregled* 2010;67(4): 279-285.
15. Xiang L, Varshney R, Rashdan NA, Shaw JH, Lloyd PG. Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor have differential, cell-type specific patterns of expression in vascular cells. *Microcirculation* 2014; 21(5):368-379.
16. Mortensen C. Hyperbaric oxygen therapy. *Curr Anaesth Crit Care* 2008;19:333-337.
17. Brkić P, Mitrović A, Rakić M, Grajić M, Jovanović T. Hiperbarična oksigenacija u lečenju angiopatskih promena kod bolesnika sa genetskim opterećenjem. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2007;135(11-12):669-671.
18. Isaković R, Milačić D, Vojinović M, Vasić N. Hiperbarična oksigena terapija - uloga u terapiji povreda izazvanih niskim temperaturama. *Materia medica* 2008;24(1):18-20.
19. Vojinović M, Isaković R, Milačić D, Radojević B. Primena hiperbarične oksigenacije u lečenju rana koje otežano zarastaju. *Materia medica*, 2007;23(1):32-33.
20. Vojinović M, Isaković R, Milačić D, Špica Lj. Ultrastrukturalna analiza kosti pre i posle hiperbarične terapije. *Materia medica*, 2007;23(2):19-22.
21. Cvetković Z, Vojinović M. Angiogeneza. *Materia medica*, 2006;22(3):22-28.

Preoperativna priprema pacijenata sa cirozom

Marina Boboš¹, Irina Nenadić¹, Marko Đurić¹, Aleksandra Vukotić¹, Radmila Čuljić¹, Predrag Stevanović^{1,2}

¹ Kliničko-bolnički centar „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, Beograd, Srbija – Klinika za anesteziju sa reanimacijom

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Srbija

Apstrakt

Jetra je organ sa mnogobrojnim nezamenljivim funkcijama u organizmu. Bolesti jetre mogu biti uzrokovane brojnim etiološkim faktorima, a mogu se podeliti u dve osnovne grupe, prema anatomskom supstratu koji je primarno zahvaćen – na hepatocelularna (parenhimska) i bilijarna oboljenja. Približno 10% bolesnika sa bolesnom jetrom zahteva neku hiruršku proceduru (ne uključujući transplantaciju jetre) u poslednje 2 godine života. Zbog njene rezerve i regenerativne sposobnosti, jetra može da trpi velika oštećenja pre nego što se klinički manifestuje jetrina disfunkcija, što predstavlja izazov za preoperativnu procenu njenog stanja. Cilj preoperativnog skrininga je da se determiniše prisustvo preegzistirajuće bolesti jetre bez potrebe za ekstenzivnim ili invanzivnim testiranjem. Rutinski testovi jetrine funkcije imaju nisku prediktivnu vrednost. Postoperativni ishod u mnogome zavisi od prirode i ozbiljnosti postojećeg oboljenja jetre, kao i od vrste operacije kojoj bolesnik podleže. Preoperativno je često potrebno tretirati komplikacije teškog oštećenja jetre, poput koagulopatije, trombocitopenije, ascitesa, bubrežne insuficijencije, encefalopatije i malnutricije. Predispozicija za infekcije bolesnika sa cirozom zahteva profilaktičku upotrebu antibiotika. Uvod u anesteziju, krvarenje tokom operacije, hipoksemija, hipotenzija, upotreba vazoaktivnih lekova, pa čak i pozicioniranje bolesnika i hirurška tehnika mogu smanjiti intraoperativnu i perioperativnu isporuku kiseonika jetri i povećati rizik od hepatične disfunkcije. Farmakokinetički parametri anestetičkih agenasa, mišićnih relaksanata, analgetika i sedativa mogu biti izmenjeni promenama u

Preoperative evaluation of patients with cirrhosis

Marina Bobos¹, Irina Nenadic¹, Marko Djuric¹, Aleksandra Vukotic¹, Radmila Culjic¹, Predrag Stevanovic^{1,2}

¹ KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“, Anesthesiology and Resuscitation Clinic, Belgrade, Serbia

² Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Abstract

The liver is an organ with many indispensable functions in the body. Liver diseases can be caused by numerous ethiological factors, and are divided into two basic groups, according to an anatomical substrate which is primarily affected – on hepatocellular (parenchymal) and billiard diseases. Approximately 10% of patients with liver disease require a surgical procedure (not including a liver transplant) in the last 2 years of life. Because of its reserves and regenerative abilities, the liver can suffer a great deal of damage before the clinical manifestations of its own dysfunction, which is a challenge for the pre-operative assessment of its condition. The goal of preoperative screening is to determine the presence of preexisting liver disease without the need for extensive or invasive testing. Routine testing of liver function has a low prediction value. The post-operative outcome depends on the nature and severity of the existing liver disease, as well as the type of the operation. It is often necessary to treat complications of severe liver damage, such as coagulopathy, thrombocytopenia, ascites, kidney failure, encephalopathy and malnutrition. Predisposition for infections of patients with cirrhosis requires prophylactic use of antibiotics. Induction of anesthesia, bleeding during surgery, hypoxia, hypotension, the use of vasoactive drugs, and even positioning of patients and surgical techniques can reduce intraoperative and perioperative delivery of oxygen in liver and increase the risk of hepatic dysfunction. Pharmacokinetic parameters of anesthetic agents, muscle relaxants, painkillers and sedatives may be altered in connection with

vezivanju za proteine plazme, detoksikaciji u jetri i ekskreciji. Funkcija jetre postoperativno može biti smanjena zbog hirurške traume, ishemije ili gubitka mase hepatocita, a ovu disfunkciju delimo u tri grupe – hepatocelularnu, holestatsku i mešovitu. Posthepatektomična insuficijencija jetre je jedna od najozbiljnijih komplikacija nakon resekcije jetre i predstavlja postoperativnu deterioraciju sposobnosti jetre da održi svoju sintetsku, ekskretornu i detoksikujuću funkciju. Poslednjih godina razvijeni su sistemi za podršku funkcija jetre. molekularni recirkulišući sistem sa absorbentom (eng. molecular absorbent recirculating system MARS), zatim modifikovana frakcionisana plazma separacija i adsorpcija (Prometheus) i bioartificijalna jetra i ekstrakorporalni uređaj za asistenciju jetrene aktivnosti. Potrebne su opsežne kliničke studije koje će dokazati efikasnost ovih arteficialnih sistema za privremenu zamenu jetrinih funkcija do njenog oporavka ili do transplantacije.

Ključne reči: hepatobilijarna hirurgija, hemostaza; encefalopatija, hepatopulmonalni sindrom, hepatorenalni sindrom

plasma proteins, detoxification in liver etc.. The postoperative liver dysfunction depends on surgical trauma, ischemia during surgery or loss of hepatocyte mass, and it can be divided into three groups – hepatocellular, cholesterol and mixed liver dysfunction. Posthepatectomy liver failure is one of the most serious complications after the liver resection and is a post-operative deterioration of liver capability to maintain its main functions. In recent years, liver function support systems have been developed. Molecular recirculation system with absorption (MARS), modified fractional plasma separations and adsorption (Prometheus) and bioartificial liver and extracorporeal device for assistance of liver activity. Extensive clinical studies are needed to prove the effectiveness of these arteficial systems for temporary replacement of the edible functions to its recovery or to transplantation.

Keywords: hepatobiliar surgery, haemostasis; encephalopathy, hepatopulmonal syndrome, hepatorenal syndrome

Uvod

Jetra je organ sa mnogobrojnim nezamenljivim funkcijama u organizmu. Ona učestvuje u metabolizmu svih makronutritijenata. Žuč ne stvara u količinama potrebnim za varenje, već da se ona stalno reciklira (proces poznat pod nazivom „enterohepatična cirkulacija“), te je važno da žučni putevi ostanu prohodni, tj. da ne dođe do njihove opstrukcije. Osim toga, jetra koristi masne kiseline za energetski metabolizam (proces poznat kao beta hidroksilacija), ili za sintezu ketonskih tela. Veći deo holesterola se stvara u jetri, dok se ostatak unosi hranom. U krvi on cirkuliše vezan za proteine, u obliku tzv. lipoproteina (HDL, LDL). Holesterol se eliminiše iz organizma putem žuči. Jetra stvara i fosfolipide, koji ulaze u sastav ćelijskih membrana. Važna uloga jetre je i u sintezi aminokiselina i proteina. Najvažniju frakciju cirkulišućih proteina čine albumini, mada jetra sintetiše i druge proteine, kao što su proteini akutne faze i plazma holinesteraza. U procesu degradacije aminokiselina stvara se amonijum jon, koji služi u sintezi azotnih jedinjenja, a višak se u obliku uree izbacuje iz organizma. Ako se ne stvori urea, nastaje toksični amonijak, glavni krivac nastanka hepatične encefalopatije. U sintetsku funkciju jetre spada i stvaranje faktora koagulacije (skoro svi se stvaraju u jetri, sem faktora III i von Willebrandovog faktora), kao i antikoagulantnih faktora (proteini C i S, kao i antitrombin III), te je uloga jetre u koagulaciji neprocenjiva. U njoj se takođe skladište mnoge materije (liposolubilni vitamini D, E, K, A, gvožđe u transferinu i haptoglobinu, bakar u ceruloplazminu), a takođe služi i kao veliki rezervoar krvi (može da sadrži i do 1 litar krvi). Jedna od najvažnijih uloga jetre je detoksikacija sa biotransformaci-

jom raznih materija, gde kroz dve sukcesivne faze (faza I – delovanje enzima citohroma P450 i reakcije oksidoredukcije, metilacije, deaminacije sulfoksidacija i dealkilacija, i faza II – konjugacija metabolita sa sumpornom, glukuronskom kiselinom ili glutationom, sulfatom, taurinom, glicinom) iz hidrofobnih materija nastaju hidrofilni produkti, koji se lako izlučuju iz organizma putem bubrega. Na ovaj način se metabolišu toksini, lekovi, steroidni hormoni, itd... Ne treba zaboraviti ni jetrinu imunološku funkciju, jer njene Kupferove ćelije imaju ulogu makrofaga, koji uklanjaju mikroorganizme dospele u krv preko gastrointestinalnog trakta.

Bolesti jetre

Bolesti jetre mogu biti uzrokovane brojnim etiološkim faktorima, koji uključuju genetske poremećaje, metaboličke abnormalnosti, autoimune procese, infekcije, neoplazme, alkohol, različite toksine iz spoljašnje sredine, kao i toksični efekat mnogih lekova. Prema rezultatima iz 2009.godine, u Americi su bolesti jetre na dvanaestom mestu kao uzrok smrti, odnoseći preko 33 hiljade života godišnje. U populaciji SAD-a približno 5,5 miliona ljudi ima neko hronično oboljenje jetre, a čak 20 miliona ima neko oboljenje žučnih puteva, što zajedno čini više od 8% populacije.¹

Oboljenja jetre mogu se podeliti u dve osnovne grupe, prema anatomskom supstratu koji je primarno zahvaćen – na hepatocelularna (parenhimska) i bilijarna oboljenja. Kod hepatocelularnih bolesti dokazi oolestazi i sintetskoj disfunkciji se javljaju sinhrono. Karakteristika bilijarnih oboljenja je da oolestaza vodi ka hepatocelularnoj disfunkciji, koja je u tom slučaju kasni znak oboljenja jetre, što otežava okolnosti ovih pacijenata u slučaju potencijalne transplantacije jetre.²

Akutno zatajenje jetre - Predstavlja prisustvo encefalopatije zajedno sa koagulopatijom ($\text{INR} \geq 1,5$) kod pacijenata bez prethodne istorije bolesti jetre i kod koga bolest traje manje od 6 meseci. Etiologija je različita, a na prvom mestu su uzrok lekovi (pre svega acetaminofen), zatim idiopatski, akutni virusni hepatitis, autoimuni, ishemijski.³ U istraživanju u SAD-u pokazano je da u približno 45% slučajeva akutnog popuštanja jetre dolazi do spontanog oporavka, u 25% slučajeva je bila neophodna transplantacija jetre, dok je u 30% slučajeva oboljenja nastao smrtni ishod.⁴ Najčešći uzrok smrti predstavlja akutni edem mozga i povećanje intrakranijalnog pritiska. Naime, nakupljeni amonijak iz metabolizma aminokiselina koji nije pretvoren u netoksičnu ureu prelazi u mozak, gde sa glutamatom formira glutamin, koji je osmotski aktivno jedinjenje, koji povlači vodu, te nastaje edem. Osim toga, javljaju se i koagulopatija, cirkulatorna disfunkcija, hipotenzija, akutna bubrežna insuficijencija, kao i brojni metabolički poremećaji.⁵ Encefalopatija se razvija u četiri stadijuma, a klinički znaci su uglavnom neuropsihijatrijski, i to od blagih poremećaja ponašanja do duboke kome, dekortikacije i decerebracije.

Lekovima indukovano zatajenje jetre - Lekovi mogu biti direktno hepatotoksični, ili stvarati toksične metabolite (najčešće u fazi I biotransformacije).⁶ Oštećenje jetre uzrokovano lekovima može biti citotoksično, zatim može nastati oštećenje mitohondrija, ili može biti imunski posredovano. Jedno od najpoznatijih u anesteziološkoj praksi je tzv. halotanski hepatitis⁷, dok je dokumentovano danas najčešći lek koji izaziva oštećenje jetre acetaminofen.

Akutni i hronični hepatitis – Najčešći uzroci akutnog hepatitisa su virusi hepatitisa A, B, C, D i E. Dijagnoza se postavlja na osnovu klasičnih simptoma i znakova (malaksalost, gastrointestinalne tegobe, ponekad žutica, povišena temperatura, bolovi u zglobovima i osip), zajedno sa laboratorijskim nalazima i serološkim analizama. Inkubacioni period je različit, može biti od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, te bolesnici nekad nisu ni svesni prisustva infekcije. Iz tog razloga treba diferencijalno dijagnostički uzeti u obzir virusni hepatitis kad god nastane postoperativno zatajenje jetre. Infekcija virusom hepatitisa C ima najveću tendenciju ka progrediranju u hronično oboljenje (50-85%), a rizik

za nastanak ciroze raste od 5% do 25% tokom 30 godina.⁸ Alkoholni hepatitis – to je sindrom koji se karakteriše razvojem žutice i jetrine disfunkcije na polju redovnog konzumiranja alkohola. U kliničkoj slici osim žutice, javljaju se malaksalost, groznica, ascites i osetljivost abdomena, jetra je obično uvećana, dok se encefalopatija javlja u najtežim slučajevima. Odnos AST:ALT preko 2 javlja se kod približno 70% bolesnika sa alkoholnim hepatitisom⁹. Takođe su povećani nivoi leukocita, serumskog bilirubina i vrednost INR-a. Ukoliko se javi akutna bubrežna insuficijencija, značajno se povećava mortalitet (63% prema 7% kod bolesnika bez bubrežnog zatajenja).

Ciroza jetre - Giroza je završni stadijum hronične jetrene bolesti, sa zamenom jetrinog parenhima fibroznim tkivom, što ometa protok krvi kroz jetru i stvara arterio-venski (AV) šant.¹⁰ Povećan otpor protoku krvi kroz jetru dovodi do nastanka tzv. portne hipertenzije (normalno je pritisak u portnoj veni do 5mmHg). Kada portna hipertenzija postane ozbiljna (kada je gradijent hepatičnog venskog pritiska HVPG veći od 10mmHg) hronična bolest jetre postaje sistemska bolest sa poremećajima drugih organa i organskih sistema.

1. Hemostaza – u cirozi raste rizik od tromboze, zbog pada koncentracije proteina C i antitrombina III, a porasta koncentracije faktora VIII koagulacije. Sa druge strane, kod bilijarne staze raste rizik od krvarenja, zbog pada količine vitamina K u jetri i smanjenog stvaranja faktora II, VII, IX i X, ali i proteina C i S. Disfibrinogenemija se javlja kod 70-80% pacijenata sa cirozom. U cirozi je česta i trombocitopenija, i to zbog njihove povećane destrukcije u slezini usled portne hipertenzije, kao i zbog smanjenog stvaranja trombopoetina u jetri. Trombocitopenija kod bolesne jetre treba da se razmatra u kontekstu povišenog nivoa Von Willebrandovog faktora i ne treba da se interpretira na isti način kao izolovana trombocitopenija kod pacijenata sa normalnom jetrenom funkcijom. U cirozi je moguća i hiperfibrinoliza, zbog smanjene razgradnje tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) sa jedne i smanjenog stvaranja inhibitora fibrinolize sa druge strane. Preporuka NICE i ASA udruženja je da se odredi koagulacioni status svim pacijentima sa hroničnom bolešću jetre i ASA skorom 3 ili 4. Status podrazumeva određivanje broja trombocita, protrombinsko vreme (PT ili INR), aktivirano parcijalno trombotoplastinsko vreme (aPTT) i nivo fibrinogena. Međutim, rutinske laboratorijske vrednosti ne moraju precizno reflektovati koagulacioni status pacijenata sa bolesnom jetrom. Malo je dokaza koji bi ukazali na to da preoperativno određivanje koagulacionog statusa predviđa rizik za proceduralno krvarenje kod ovih pacijenata.¹¹ Kako ni PT ni aPTT nisu pod uticajem antikoagulantnih proteina, tako ovi testovi ne reflektuju balans između pro- i antikoagulanata. Dodavanjem solubilne forme trombomodulina u mešavinu za testiranje naprednih koagulacionih eseja, poput testa stvaranja trombina, može se prevazići ovaj problem, ali ovakvi testovi se još uvek ne koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Kada se balans hemostaze testira esejima koji uzimaju u obzir i pro- i antikoagulantne faktore (trombomodulin-modifikovani test stvaranja trombina), u mnogim kliničkim ispitivanjima pokazan normalan koagulacioni status bolesnika sa oboljenjima jetre, ili čak hiperkoagulabilno stanje¹². Ono što je važno je to da koagulacioni status najčešće ostaje intaktan tokom velikih hirurških zahvata. Nedavno je pokazano da, uprkos sniženom nivou fibrinogena u plazmi i odložene polimerizacije fibrina, kvalitet fibrinskog ugruška je relativno normalan, kao i to da je potencijalno smanjen nivo fibrinogena prevaziđen trombogenijom prirodom strukture fibrina.¹³ Treba imati na umu da i minimalne promene u balansu pro- i antikoagulanata mogu dovesti do tromboze ili krvarenja. Pacijenti sa bolesnom jetrom nisu zaštićeni od mogućih trombotičkih komplikacija, čak naprotiv, studije pokazuju da su bolesti jetre faktor rizika za vensku trombozu, a tromboza portne vene je relativno česta kod pacijenata sa završnim stadijumom bolesti jetre¹⁴. Generalno bi trebalo da se izbegava profilaktička transfuzija bazirana na preoperativnim rezultatima koagulacionog statusa kod bolesnika sa bolesnom jetrom. Postoje značajna ograničenja rutinskih testova koagulacije, s obzirom na to da ne daju uvek tačne zaključke, pokazuju malo povezanosti sa realnim rizikom od krvarenja, i često ne daju klinički relevantne informacije¹⁵. Međutim, mnogi

centri i dalje profilaktički indikuju SSP i trombocite pacijentima sa bolesnom jetrom i poremećajem koagulacionog statusa pre invanzivnih procedura. In vitro studije pokazuju da se koagulacioni status ovih pacijenata ne popravlja sa povećanjem broja trombocita ili poboljšanjem PT-a davanjem SSP¹⁶. Treba biti svestan i posledica infuzije velikih volumena SSP pacijentima sa portnom hipertenzijom i neadekvatnom srčanom funkcijom, jer dolazi do daljeg porasta portnog i centralnog venskog pritiska, što promovira krvarenje tokom hirurške procedure. Međutim, profilaksa trombocitima ili SSP-om je ponekad potrebna, i to recimo kod postavljanja monitora za merenje intrakranijalnog pritiska kod pacijenta sa akutnim popuštanjem jetre. Pogodnija alternativa SSP-u su prohemostatski produkti manjeg volumena, poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), koncentrata fibrinogena i rekombinantnog faktora VIIa, mada su klinička iskustva ograničena. Mnoge male kliničke studije sugerišu benefit korišćenja rekombinantnog faktora VIIa tokom akutnog zatajenja jetre, ali postoji bojazan od tromboze¹⁷. Tokom transplantacije jetre strategija „sačekaj i vidi“ se preferira u odnosu na profilaktičku transfuziju krvnih produkata. Krvne komponente bi trebalo primenjivati samo u slučaju aktivnog, nehirurškog krvarenja. Ova strategija „sačekaj i vidi“ bi mogla bezbedno da se usvoji i za druge hirurške procedure pored transplantacije, kod bolesnika sa cirozom. Kao alternativa, farmakološke prohemostatske strategije mogu biti korisne u smanjenju rizika od krvarenja tokom invanzivnih procedura. Antifibrinolitici smanjuju potrebe za transfuzijom tokom transplantacije jetre sa zadovoljavajućim bezbednosnim profilom. Iako je hiperfibrinoliza pratilac ove vrste hirurgije, antifibrinolitici takođe poboljšavaju hemostazu i kod pacijenata bez prisutne hiperfibrinolize (recimo kod Von Willebrandove bolesti), tako da mogu biti korisni i kod drugih hirurških procedura kod bolesnika sa cirozom. Konvencionalni testovi nisu senzitivni za protein C sistem, i ne pokazuju adekvatno balans između pro- i antikoagulanata. Rezultati testiranja su često normalni i kod akutnog i kod hroničnog oboljenja jetre³⁶, što ukazuje na to da je tromboelastografija možda adekvatnija za određivanje koagulacionog statusa kod ovih pacijenata. Razvijen je test stvaranja trombina iz pune krvi, što bi mogao biti deo testiranja „pored postelje pacijenata“¹⁸. Tromboelastografija je predložena da bude vodič u donošenju odluka o profilaktičkoj primeni transfuzije¹⁸.

2. *Kardiološke manifestacije ciroze* – Cirkulacija u cirozi je tzv. hiperdinamska. dolazi do povećanja minutnog volumena srca, pada sistemskog vaskularnog otpora i do hipotenzije. Naime, portna hipertenzija dovodi do lokalne produkcije vazodilatatornih supstanci (azot-monoksid, VIP, endotoksin, glukagon, natriuretski peptid), koje dovode do sekvestracije intravaskularnog volumena u kolateralno splahnhičko vaskularno korito (zato PCWP ostaje nepromenjen), i koje takođe smanjuju cirkulatorni odgovor na simpatičku stimulaciju. Cirotična kardiomiopatija podrazumeva postojanje hiperdinamske cirkulacije, sistolne i/ili dijastolne disfunkcije, odsustvo srčanog odgovora na beta stimulaciju i elektrološke abnormalnosti srčane funkcije. Sve ove promene dovode do pada efektivnog cirkulatornog volumena, što ostavlja posledice i na druge organske sisteme. Ovo sve treba imati u vidu tokom operacije i anestezije. Anestezija prouzrokuje značajnu redukciju hepatičnog arterijskog venskog protoka i preuzimanja kiseonika od strane jetre. Pacijenti sa bolesnom jetrom češće razvijaju jetrinu dekompenzaciju potpomognutu anestezijom, od bolesnika sa zdravom jetrom.⁴² Što je veća hemoragija tokom operacije, veći je pad krvnog protoka kroz jetru a samim tim je i veća šansa za nastanak ishemijskog oštećenja jetre¹⁹.

3. *Bubrežne manifestacije u cirozi* – dolazi do snažne retencije natrijuma i vode, renalne hipoperfuzije i pada glomerularne filtracije. Ekstremna manifestacija ovih poremećaja je tzv. hepatorenalni sindrom (HRS) – prerenalni funkcionalni poremećaj bubrega kao odgovor na cirkulatorne abnormalnosti odmakle ciroze. Kod cirotičnih bolesnika sa ascitesom, incidencija HRS je 18% u prvoj godini, a čak od 39% u prvih pet godina od dijagnostikovanja ciroze. Naime, inicijalni događaj za nastanak HRS jeste portna hipertenzija – ona dovodi do pada efektivnog cirkulatornog volumena, što za posledicu ima.

simpatičku stimulaciju, stimulaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron, kao i stimulaciju vazopresina (antidiureznog hormona ADH). Ova tri sistema zajedno dovode do pada renalne perfuzije, pada glomerularne filtracije i smanjenja ekskrecije tečnosti putem bubrega. Oblici HRS su: tip I – lakši, bolje reaguje na standardne terapijske mere (vazokonstriktori i plazma-ekspanderi) i efekat se održava i nakon završetka terapije, i tip II – teži, karakteriše ga prisustvo ascitesa refrakternog na standardnu terapiju, a pacijenti nakon dijagnostikovanja ovog tipa HRS prosečno žive još 6 meseci. Terapijske mogućnosti čine tzv. TIPS (transjugularni intrahepatični portalni šant), što je privremeno rešenje – on smanjuje portnu hipertenziju, i vrši dekompresiju splahnhične cirkulacije usmeravanjem krvi direktno u centralnu cirkulaciju, zatim primena terlipresina zajedno sa albuminima i na kraju transplantacija jetre, kao trajno rešenje.

4. *Plućne manifestacije ciroze* – javljaju se u dva oblika, kao hepatopulmonalni sindrom (HPS) i portopulmonalna hipertenzija (PPHTN). HPS čini trijada: jetrina disfunkcija, hipoksemija i dilatacija krvnih sudova pluća²⁰. Na osnovu stepena ove dilatacije, postoje dve vrste lezija – prvi tip su češće i manje izražene, u pitanju je prekapilarna dilatacija sudova gotovo na nivou alveola i one su više funkcionalne prirode. Hiperdinamska cirkulacija i dilatacija malih krvnih sudova skraćuju vreme difuzije kiseonika kroz alveolo-kapilarnu membranu, što za rezultat daje hipoksiju – takozvanu ortodeoksiju (pogoršava se u stojećem, a poboljšava u ležećem položaju na leđima, zato što se dilatirani krvni sudovi nalaze pretežno pri bazama). Drugi tip lezija su teže, dilatacija krvnih sudova je anatomska i veća, centralno je lokalizovana u plućima i ponaša se kao pravi anatomski šant, te ova hipoksija slabo reaguje na oksigenoterapiju²¹. Definitivna terapija jeste transplantacija jetre. PPHTN je plućna hipertenzija koja postoji kod pacijenata sa portnom hipertenzijom, kada su isključeni svi drugi njeni mogući uzroci. Kriterijumi za dijagnozu PPHTN su: portna hipertenzija, srednji pritisak u plućnoj arteriji 25mmHg u miru ili 30mmHg u naporu, srednji plućni okluzioni pritisak manji od 15mmHg i plućni vaskularni otpor veći od 240dyn/sec/cm⁵. Klinički simptomi jesu dispneja, generalizovana slabost, smanjena tolerancija na napor, dok hipoksija ne mora biti prisutna. Terapijske mogućnosti predstavljaju: inhibitori fosfodiesteraze (sildenafil), prostanoidi, bosentan (antagonista endotelina). Kalcijumski blokatori su kontraindiovani, jer dodatno dovode do mezenterične vazodilatacije. Transplantacija jetre je ovde kontraindiovana, a sigurne rezultate daje jedino kod blagih oblika poremećaja²².

5. *CNS manifestacije* – Hepatična encefalopatija je ozbiljna, mada reverzibilna komplikacija kako akutnog, tako i hroničnog oštećenja jetre. Obično se javlja sa drugim znacima završne faze oštećenja jetre (ascites, hipoalbuminemija, hiperbilirubinemija, produženo protrombinsko vreme). Sastoji se od 4 stadijuma, prema West Haven kriterijumima²³. Uzrok jeste povećanje amonijaka i stvaranje glutamina u astrocitima, što dovodi do intracelularnog edema i povećanja intrakranijalnog pritiska. Čest precipitirajući faktor je postojanje udružene sepse. Terapija ima za cilj da smanji produkciju ili poveća ekskreciju amonijaka, koristi se laktuloza, jer anaerobne bakterije u kolonu koriste laktulozu za stvaranje slabih kiselina, a ta novonastala kisela sredina konvertuje amonijak u amonijum jon, koji se slabo apsorbira, te izlučuje stolicom. Koriste se i neapsorptivni antibiotici, koji inhibiraju u kolonu rast bakterija koje stvaraju amonijak (nemocin, metronidazol, rifaksim). Savremeni vodiči preporučuju unos proteina biljnog porekla 1-1,5g/kg/dan. Poželjna je i trajna suplementacija cinkom²³. Važno je prepoznati encefalopatiju preoperativno, zato što mnogi perioperativni faktori mogu da je pogoršaju u postoperativnom periodu, uključujući konstipaciju, alkalozu, depresante CNS-a, hipoksiju, sepsu, azotemiju i gastrointestinalno krvarenje.

6. *Ascites* – ascites je najčešći primarni uzrok hospitalizacije bolesnika sa cirozom. Ascites je u 85% slučajeva hepatičke etiologije, a ostalo je rezultat maligne bolesti, srčane slabosti, pankreatitisa, bubrežne slabosti, tuberkuloze, itd... Za diferencijalnu dijagnostiku treba učiniti paracentezu i analizu ascitne tečnosti, te ako je serum-ascites gradijent albumina (SAAG) $\geq 1,1$ g/dl, uzrok je portna hipertenzija

ja. Analiza ascitne tečnosti je potrebna kako bi se isključio spontani bakterijski peritonitis – najčešće zbog translokacije bakterija iz gastrointestinalnog trakta, mada mogu nastati i nozokomijalne infekcije, što sve iziskuje neophodnu antibiotsku terapiju. Uobičajena terapija ascitesa podrazumeva restrikciju unosa soli (do 2g/dan), primenu diuretika, paracentezu (uz dodatak albumina ako je volumen ascitne tečnosti preko 5 litara), dok je restrikcija tečnosti potrebna samo kad je Na ispod 125mmol/L (hiponatrijemija je u cirozi inače relativno česta pojava). Ascites bi trebalo tretirati agresivno pre abdominalne hirurgije, a ukoliko je potrebno, ascites se kompletno drenira tokom laparotomije. Agresivni preoperativni tretman i kontrola ascitesa može smanjiti rizik povezan sa perioperativnim kompromitovanjem respiratorne funkcije i smanjiti mogućnost postoperativne dehiscencije rane. Paracenteza volumena preko 5 L trebalo bi da bude praćena administracijom albumina kako bi se smanjila cirkulatorna i renalna disfunkcija nakon paracenteze²⁴. Postoperativno je česta reakumulacija ascitne tečnosti, ali bi je trebalo smanjiti na minimum. Preventivne strategije uključuju izbegavanje prekomernog unosa natrijuma i minimiziranje količine kristaloida za infuzionu terapiju i administraciju lekova.

7. *Varikoziteti* – rezultat su portne hipertenzije i razvoja porto-sistemskih kolaterala. Posebno su opasni variksi jednjaka, jer njihova ruptura može dovesti do fatalnog krvarenja, a njihovo prisustvo dokazuje postojanje velikog gradijenta hepatičkog venskog pritiska HVPG (on normalno iznosi 3-5mmHg, dok je kod bolesnika sa variksima njegova vrednost preko 10mmHg)²⁵. Za dijagnozu variksa koristi se ezofagogastroduodenoskopija, a terapijske mogućnosti su – endoskopska ligatura, vazopresin, somatostatin, beta blokeri, balon-tamponada ili TIPS kao privremeno rešenje.

8. *Malnutricija* - Pacijenti sa cirozom jetre i drugim bolestima jetre često imaju metaboličke poremećaje, konkomitantnu hipoalbuminemiju ili su u malnutriciji. Prevalencija jetrine disfunkcije i malnutricije postoji kod 50-90% pacijenata sa opstruktivnom žuticom ili umerenom do teškom cirozom²⁶. Loš nutritivni status pre resekcije jetre povećava rizik od postoperativnih komplikacija i/ili mortalitet²⁷. Hirurgija jetre značajno utiče na metabolizam pacijenta. Esencijalna nutritivna podrška je veoma važna za pacijente sa bolesnom jetrom koji podležu hirurgiji jetre, posebno zbog toga što može poboljšati klinički ishod lečenja²⁶. Enteralna nutricija (EN) ima primat nad parenteralnom kad god je to moguće, što se odnosi i na hirurgiju jetre i bolesnike sa bolestima jetre. Integritet gastrointestinalnog trakta ostaje intaktan, što daje mogućnost za ranu postoperativnu enteralnu nutritivnu podršku. Prednosti enteralne nutricije su: održavanje strukturnog i funkcionalnog integriteta mukoze creva, protekcija mukozne barijere, smanjenje bakterijske translokacije i intestinalne infekcije, poboljšanje oporavka gastrointestinalne funkcije i održavanje imuniteta organizma. Postoje dokazi o prednostima rane postoperativne enteralne nutritivne podrške u odnosu na parenteralnu. Takođe, perioperativna nutritivna podrška, bez obzira na to da li je enteralna ili parenteralna, može smanjiti septične komplikacije, a postoperativna rana enteralna nutricija može prevenirati postoperativne infekcije⁷²⁸. Danas se preferira ograničen kalorijski unos kod ovih pacijenata (25-30kcal/kg/dan), jer su bolesnici sa bolesnom jetrom intolerantni na ekscesivnu visokokalorijsku nutritivnu podršku-takva podrška može dovesti do mnogih metaboličkih poremećaja i komplikacija. Permisivni neadekvatni unos (18kcal/kg/dan) u kratkotrajnom postoperativnom periodu (tokom 3-4 dana) neće dovesti do signifikantnih biohemijskih i nutritivnih poremećaja, a može izbeći nekontrolisanu glikoregulaciju. Ako nakon ovog perioda bolesnik i dalje ne može da jede ili je na produženoj enteralnoj nutritivnoj podršci iz bilo kog razloga, unos treba povećati na standardnih 25kcal/kg/dan.

9. *Opstrukcija bilijarnih puteva* – opstrukcija najčešće nastaje kada se kamen porekla iz žučne kese enklavira u neki od žučnih puteva, mada postoje i drugi uzroci opstruktivne žutice, jedan od najozbiljnijih je karcinom glave pankreasa, gde je nastanak žutice kasni klinički znak bolesti. Generalno, opstrukcija povećava pritisak u žučnim putevima, čime dovodi do povratka i zadržavanja žuči u jetrinim sinusoidima, gde može dospeti u krvotok – to rezultuje povećanjem nivoa bilirubina u serumu, kao i

drugih parametara opstrukcije. Ukoliko su u žuči prisutne bakterije, može doći do holangitisa, abscesa, pa čak i sepse.

10. *Nealkoholna masna bolest jetre* – ovaj termin opisuje širok dijapazon različitih stanja čija je zajednička karakteristika deponovanje masti u jetri, od obične steatoze jetre, do deponovanja jetre udruženog sa inflamacijom i hepatocelularnom nekrozom (steatohepatitis – jedina manifestacija povezana sa mogućim nastankom hepatocelularnog karcinoma ili ciroze). Primarno je povezana sa insulinskom rezistencijom, a smatra se jetrenom komponentom metaboličkog sindroma. Ona je najčešći uzrok povišenog nivoa jetrinih enzima kod odraslih. U diferencijalnoj dijagnostici ovog oboljenja najviše pomaže biopsija jetre. U lečenju se posebna pažnja usmerava ka promeni načina života (restriktivna ishrana, fizička aktivnost), često se koriste medikamenti za smanjenje telesne mase, a kod izuzetno povećanog body mass indexa (BMI) opcija je i barijatrijska hirurgija, koja dokazano daje dramatična histološka i biohemijska poboljšanja kod ovih bolesnika²⁸.

11. *Hepatocelularni karcinom (HCC)* – U SAD ovo je peti karcinom po učestalosti kod muškaraca, dok je kod žena na sedmom mestu²⁹. Faktori rizika za njegov nastanak uključuju hroničnu virusnu infekciju, hemohromatozu i cirozu. Savremene preporuke predlažu redovnu evaluaciju pacijenata pod povišenim rizikom, i to ultrazvuk abdomena svakih 6 meseci, kao i određivanje α -fetoproteina kada ultrazvuk nije dostupan. Za dijagnozu tumora koriste se kompjuterizovana tomografija (CT), kontrastna ultrasonografija ili magnetna rezonanca (MR) sa kontrastom. Nekada je potrebna i biopsija jetre, obično kod atipičnog nalaza dobijenog radiografskim metodama. Optimalno lečenje podrazumeva resekciju jetre, ali je rezervisano za bolesnike kojima će postoperativno preostati suficijentna hepatična rezerva. Bolesnici sa dobro kompenzovanom bolešću jetre i odsustvom klinički signifikantne portne hipertenzije (PH) se smatraju optimalnim kandidatima za hepatičnu resekciju (HR), zahvaljujući niskom riziku od pogoršanja jetrine funkcije u postoperativnom periodu i dobrom dugoročnom preživljavanju. Pacijenti sa signifikantnom PH su u visokom riziku od postoperativne dekompenzacije jetre, te je kod njih operativni zahvat relativno kontraindikovano. Resekcija bi trebalo da bude rezervisana za pacijente sa dobro očuvanom funkcijom jetre, definisano normalnim nivoom bilirubina sa prisutnim ili hepatičnim gradijentom venskog pritiska ispod 10mmHg ili brojem trombocita iznad 100.000³⁰. Kod bolesnika koji nisu kandidati za resekciju, može se misliti o potencijalnoj transplantaciji jetre.

Preoperativna priprema

Približno 10% bolesnika sa bolesnom jetrom zahteva neku hiruršku proceduru (ne uključujući transplantaciju jetre) u poslednje 2 godine života. Takođe, to mogu biti i asimptomatski pacijenti sa još uvek nedijagnostikovanim oboljenjem jetre. Zbog njene rezerve i regenerativne sposobnosti, jetra može da trpi velika oštećenja pre nego što se klinički manifestuje jetrina disfunkcija, što predstavlja izazov za preoperativnu procenu njenog stanja. Anamneza i fizikalni pregled – Cilj preoperativnog skrininga je da se determiniše prisustvo preegzistirajuće bolesti jetre bez potrebe za ekstenzivnim ili invanzivnim testiranjem. Adekvatna anamneza i fizikalni pregled često će dati važne zaključke o tome da li pacijent ima bolest jetre, ili je pod specifičnim faktorima rizika za nastanak bolesti jetre, poput prethodnih transfuzija krvi, upotrebe intravenskih droga, ili ekscesivnog konzumiranja alkohola. Važna je i porodična anamneza o žutici, anemiji ili naslednoj bolesti jetre, kao i anamneza o prethodnim ozbiljnim reakcijama na anesteziju. Treba pažljivo uzeti podatke o upotrebi lekova, uključujući i one koji se dobijaju bez recepta, kao i komplementarnih alternativnih medikamenata. Trebalo bi tokom fizikalnog pregleda evaluirati simptome i znake koji ukazuju na bolest jetre, uključujući malaksalost, svrab, povećanu abdominalnu osetljivost, žuticu, palmarni eritem, spider teleangiektazije, splenomegaliju, kao i ginekomastiju i testikularnu atrofiju kod muškaraca. Kod bolesnika sa poznatom bolešću jetre, važno

je identifikovati prisustvo žutice, ascitesa ili encefalopatije, zatim odrediti biohemijske parametre funkcije jere, i, ukoliko je neophodno, evaluirati pacijenta u smislu pronalaska etiološkog uzroka oboljenja. Koagulopatija, ascites i encefalopatija mogu zahtevati specifičan tretman pre operacije. Nekada je potrebna preoperativna administracija vitamina K, infuzije SSP i transfuzije trombocita.

Testovi jetrine funkcije - U klasičan tzv.hepatogram najpre spadaju jetrini enzimi aminotransferaze aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT). AST se nalazi i u drugim tkivima, dok je ALT specifičnija za jetru. Veće koncentracije jetrinih enzima javljaju se u akutnoj infekciji, nego u hroničnoj infekciji ili steatozi jetre. Ukoliko je vrednost AST više nego duplo veća od ALT, to ukazuje na alkoholnu bolest jetre. Ukoliko je odnos AST i ALT manji od 1, etiologija hepatitisa je najverovatnije virusna. U parametre bilijarne opstrukcije spadaju alkalna fosfataza (AP), 5'-nukleotidaza (5'-NT), gama glutamil transferaza (GGT) i bilirubin (direktni-konjugovani i indirektni -nekonjugovani). Među njima, GGT je najsenzitivniji marker bilijarne opstrukcije, ali je manje specifičan od 5'-NT. Kao parametri sintetske funkcije jetre prate se najčešće vrednosti albumina i faktora koagulacije (odnosno protrombinsko vreme PT ili INR, zbog kratkog života faktora VII). Kod bilijarne opstrukcije PT može biti produženo uprkos normalnoj funkciji jetre, zato što je smanjena resorpcija liposolubilnog vitamina K, pa je samim tim i smanjeno stvaranje vitamin K-zavisnih faktora koagulacije (II, VII IX, X). Treba pomenuti i neke specifične testove, poput virusne serologije(za određivanje etiološkog faktora hepatitisa), određivanje antitela za primarnu bilijarnu cirozu, određivanje ceruloplazmina kod Wilsonove bolesti, feritina kod hemohromatoze, alfa-1-antitripsina; alfa-fetoproteina za hepatocelularni karcinom (HCC), određivanje amonijaka za praćenje hepatične encefalopatije, itd..

Rutinski testovi jetrine funkcije imaju nisku prediktivnu vrednost. Ako su ovi testovi abnormalni, elektivna hirurgija se odlaže dok traje ekstenzivna evaluacija prirode i ozbiljnosti biohemijskih abnormalnosti. Generalno, kod asimptomatskih pacijenata sa blago povećanim nivoima ALT i AST i normalnim nivoom bilirubina, retko kada je potrebno otkazati operaciju. Kod pacijenata sa značajnijim abnormalnostima, poput neobjašnjivog povećanja nivoa AST i ALT tri puta u odnosu na normalu, ili bilo kakvog povećanja nivoa totalnog bilirubina, potrebna je detaljna evaluacija kako bi se utvrdilo eventualno postojanje ciroze (zbog visokog perioperativnog rizika)³¹. Utvrđivanje hirurškog rizika - Postoperativni ishod u mnogome zavisi od prirode i ozbiljnosti postojećeg oboljenja jetre, kao i od vrste operacije kojoj bolesnik podleže.

Priroda postojećeg oboljenja jetre - Prisustvo opstruktivne žutice značajno povećava perioperativni mortalitet, a faktori rizika uključuju hematokrit preko 30%, totalni bilirubin u serumu preko 11mg/dl, prisustvo maligniteta, serum kreatinin preko 1,4mg/dl, serum albumin preko 3,0g/dl, starost preko 65 godina, AST preko 90IU/L i BUN preko 19mg/dl³². Perioperativne komplikacije pacijenata sa opstruktivnom žuticom uključuju infekcije (zbog bakterijske kolonizacije bilijarnog stabla, oslabljene funkcije Kupfferovih ćelija, oštećene funkcije neutrofila i visokog nivoa endotoksemije), bubrežno zatajenje, stres ulceracije, diseminovanu intravaskularnu koagulaciju i dehiscenciju rane. Pacijenti sa akutnim hepatitisom imaju povećan morbiditet i mortalitet u vezi sa operacijom, te bi elektivnu operaciju trebalo odložiti sve dok se bolesnikovi klinički, biohemijski i histološki parametri ne vrate u granice normale. Isti je stav i za akutni alkoholni hepatitis. Nasuprot alkoholnom hepatitisu, alkoholna ili nealkoholna masna jetra nisu kontraindikacije za elektivnu hirurgiju. Što se hroničnog hepatitisa tiče, njegova etiologija ne utiče na bolesnikov perioperativni rizik, ali specifična stanja zahtevaju posebnu pažnju. Operacija se smatra sigurnom kod asimptomatskih pacijenata sa histološkim dokazom blagog aktivnog hepatitisa, dok je kod bolesnika sa simptomima i histološkim dokazom o ozbiljnom aktivnom hepatitisu hirurški rizik povišen³². Kod ciroze, perioperativni rizik zavisi od jetrine disfunkcije, portne hipertenzije i prisutnih komplikacija. Pacijenti sa autoimunim hepatitisom u remisiji dobro tolerišu elektivne hirurške procedure, ali je potrebna perioperativna supstitucija glukokortikoidima, ukoliko su

bolesnici na redovnoj terapiji ovim medikamentima. Bolesnici sa Wilsonovom bolešću mogu imati neuropsihijatrijske poremećaje, što treba uzeti u obzir pri davanju informisanog pristanka za anesteziju i operaciju. Operacija i anestezija kod njih mogu pogoršati neurološke simptome.

Stepen prisutnog oboljenja jetre – u ovu svrhu koriste se Child-Turcotte-Pugh (CTP) skor (Prilog br. 1) i Model for End-stage Liver Disease (MELD) skor (Prilog br. 2). CTP skor je najpre korišćen kao prediktor hirurškog rizika, odnosno prediktor mortaliteta nakon plasiranja portokavalnog šanta, kasnije je modifikovan kako bi uključio protrombinsko vreme umesto nutritivnog statusa kako bi se koristio kod bolesnika koji se podvrgavaju transsekciji jednjaka zbog variksa³³. Generalno je široko u upotrebi kako bi odredio stepen ciroze i predvideo perioperativni rizik kako za elektivne, tako i za hitne operacije. Kod bolesnika sa cirozom koji se podvrgavaju abdominalnoj hirurgiji, CTP klasa A,B i C su povezane sa stopom mortaliteta od 10%, 30-31% i 76-82%, redom.

Komponente	1 bod	2 boda	3 boda
Ukupan bilirubin (μmol/l)	<34	34-50	>50
Serumski albumin (g/l)	>35	28-35	<28
Internacionalizovan normalizovan odnos INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Prisustvo ascitesa	Odsutan	Kontroli[e se medikamentozno	Refraktaran na terapiju
Prisustvo encefalopatije	Odsutna	Gradus I/II (ili kontrolisana lekovima)	Gradus III/IV (ili refraktaran na terapiju)

Prilog 1. Child-Turcotte-Pugh skor

Elektivna hirurgija se dobro toleriše kod pacijenata sa Child-Pugh klasom A ciroze, rizik je prihvatljiv kod klase B uz preoperativnu pripremu (osim kod ekstenzivne resekcije jetre i kardiohirurških procedura), dok je kontraindikovana kod Child-Pugh klase C³⁴. Subjektivna priroda parametra i arbitrarne cut-off tačke koje se koriste za biohemijske parametre ograničavaju preciznost CTP skora kao prediktora hirurškog rizika. MELD skor je originalno stvoren da bude prognostička mera kratkoročnog mortaliteta kod bolesnika sa cirozom koji se podvrgavaju plasiranju transjugularnom intrahepatičnom portosistemskom šantu (TIPS).

$$(9.6 \times \log_e[\text{kreatinin mg/dl}]) + (3.8 \times \log_e[\text{bilirubin mg/dl}]) + (11.2 \times \log_e[\text{INR}]) + 6.4$$

Minimalna vrednost MELD skora je 1, a maksimalna 40. Vrednost se uvek zaokružuje na ceo broj. Maksimalna koncentracija kreatinina je 4,0mg/dl, a ako je bolesnik bio na dijalizi u poslednje dve nedelje, takođe se uzima vrednost kreatinina od 4,0mg/dl.

Prilog 2. Model of End-stage Liver Disease (MELD) skor

Skor može biti do 40, a dobija se kompleksnom formulom koja uključuje tri biohemijske varijable – serumski totalni bilirubin, serumska koncentracija kreatinina, i INR. Modifikovan MELD skor je usvojen 2002. godine za potrebe doniranja jetre³⁵. Bolesnici sa MELD skorom preko 8 imaju povećan rizik od postoperativnih komplikacija, uključujući i smrtni ishod (44%, u odnosu na 10% za bolesnike sa nižim skorom)³⁶. Trebalo bi nastaviti sa elektivnom operacijom kod bolesnika sa cirozom CTP klase A. Kod bolesnika sa CTP klasom B, trebalo bi izbeći resekciju jetre i kardiohirurške procedure, a preoperativno bi im svakako trebalo optimizovati stanje. Kod bolesnika sa cirozom CTP klase C elektivna

operacija je kontraindikovana. Generalno, bolesnici sa MELD skorom ispod 10 mogu biti podvrgnuti elektivnoj operaciji, dok je oprez potreban kod pacijenata sa MELD skorom između 10 i 15. Skor iznad 15 zahteva izbegavanje elektivne operacije i bolesnik postaje potencijalni kandidat za transplantaciju jetre. Ove generalne preporuke je potrebno modifikovati za specifične situacije. Alternativne mogućnosti za određivanje stepena oboljenja jetre uključuju scintigrafiju, retencioni test indocijanin-zelenim, aminopirin disajni test i merenje monoetilglicineksilidida, metabolita lidokaina, ali nisu svi u širokoj kliničkoj upotrebi. Merenje gradijenta hepatičkog venskog pritiska (HVPG) se smatra zlatnim standardom za utvrđivanje prisustva signifikantne portne hipertenzije (SPH), mada postoje mnoge debate o tome da li indirektni znaci SPH, poput postojanja variksa jednjaka ili splenomegalija sa trombocitopenijom mogu biti adekvatni prediktori ozbiljnosti PH³⁷. U istočnim zemljama hirurška evaluacija se bazira na retencionom testu indocijanin zelenog (IVG-R), dok u zapadnim zemljama najveći broj centara ne mere rutinski venski pritisak. U skorije vreme, za održavanje stepena fibroze koristi se merenje čvrstine jetre.

Vrsta operacije - Nekoliko studija je pokazalo da bolesnici sa cirozom koji se podvrgavaju hitnoj operaciji imaju veći mortalitet u odnosu na bolesnike sa normalnom funkcijom jetre, a posebno ako je uzrok trauma³⁸. Abdominalne hirurške procedure – gastrični bajpas, bilijarne procedure, hirurgija ulkusa i resekcije kolona – povećavaju morbiditet i mortalitet kod bolesnika sa cirozom. Oni su takođe povećani i kod holecistektomije, ali pretežno kod otvorene i hitne procedure. Dve male studije utvrdile su da preoperativno postavljanje TIPS-a kod bolesnika sa cirozom i portnom hipertenzijom, može povećati uspešnost operativnog zahvata. Kod bolesnika sa cirozom, kardiohirurgija zahteva kardiopulmonalni bajpas i nosi povišeni perioperativni rizik. Resekcija hepatocelularnog karcinoma kod bolesnika sa cirozom povećava zabrinutost u vezi sa adekvatnošću rezidualne hepatičke rezerve, posebno kod onih sa uznapredovalom cirozom i portnom hipertenzijom. Ovi pacijenti imaju povećanu stopu perioperativnih komplikacija, češća je jetrina dekompenzacija, kao i smrt nakon resekcije. Preporuke Evropske Asocijacije za Proučavanje Jetre kao i preporuke Američke Asocijacije za proučavanje bolesti jetre trenutno smatraju klinički signifikantnu PH za kontraindikaciju za resekciju jetre kod HCC, i preporučuju alternativne terapijske mere.

Preoperativna razmatranja

Preoperativno je često potrebno tretirati komplikacije teškog oštećenja jetre, poput koagulopatije, trombocitopenije, ascitesa, bubrežne insuficijencije, encefalopatije i malnutricije, kao i specifičnih komplikacija vezanih za samu vrstu oboljenja, o čemu je bilo reči ranije u tekstu. Predispozicija za infekcije bolesnika sa cirozom zahteva profilaktičku upotrebu antibiotika. Uvod u anesteziju, krvarenje tokom operacije, hipoksemija, hipotenzija, upotreba vazoaktivnih lekova, pa čak i pozicioniranje bolesnika i hirurška tehnika mogu smanjiti intraoperativnu i perioperativnu isporuku kiseonika jetri i povećati rizik od hepatične disfunkcije. Izbegavanje nefrotoksičnih agenasa je vrlo važno (aminoglikozidi, NSAIL, intravenska kontrastna sredstva), kako bi se prezervirala ionako narušena bubrežna funkcija. Intravenska administracija manitola može smanjiti mogućnost nastanka bubrežne insuficijencije, ali je verovatno najkritičniji element u njenom nastanku pad intravaskularnog volumena. Treba imati na umu da će se neuropsihijatrijski simptomi hepatične encefalopatije najverovatnije pogoršati u ranoj postoperativnoj periodu, te bi preoperativno bilo poželjno uticati na sve reverzibilne faktore koji mogu dovesti do nje (alkaloza, hipoksemija, sepsa, itd...). Trebalo bi izbeći premedikaciju benzodiazepinima, budući da oni dodatno deprimiraju funkciju CNS-a. Respiratorna kompromitovanost kod pacijenata sa bolesnom jetrom može biti rezultat hepatopulmonalnog sindroma, restriktivne plućne bolesti zbog ascitesa ili pleuralnih efuzija, plućne hipertenzije ili imunski-posredovane plućne bolesti kod autoimunog hepatitisa. Ne postoji efektivna perioperativna terapija koja može poboljšati plućne

vaskularne abnormalnosti, hipoksemiju ili ventilaciono-perfuzioni odnos kod HPS, ali može se smanjiti plućni arterijski pritisak različitim medikamentima. Svakako, potrebne su više nego uobičajene inspiratorne frakcije kiseonika u smeši svežih gasova tokom anestezije pacijenata sa cirozom. U situacijama kada postoji sumnja na akutni holangitis, potrebna je brza bilijarna dekompresija uz intravensku administraciju antibiotika, dok bi operaciju trebalo odložiti do saniranja infekcije. Kod pacijenata sa akutnim holangitisom ili holedoholitijazom, endoskopska dekompresija opstruiranog bilijarnog ductusa u kombinaciji sa intravenskom primenom antibiotika, smanjuje mortalitet i morbiditet u odnosu na hiruršku dekompresiju. Mada je endoskopska sfinkterotomija povezana sa povećanom stopom komplikacija kod pacijenata sa cirozom, morbiditet i mortalitet su niži čak i kod pacijenata koji pripadaju Childovoj klasi C ciroze³⁹.

Funkcija jetre i anestezija

Farmakokinetički parametri anestetičkih agenasa, mišićnih relaksanata, analgetika i sedativa mogu biti izmenjeni promenama u vezivanju za proteine plazme, detoksikaciji u jetri i ekskreciji. Anestezija prouzrokuje značajnu redukciju hepatičnog arterijskog venskog protoka i preuzimanja kiseonika od strane jetre. Pacijenti sa bolesnom jetrom češće razvijaju jetrinu dekompenzaciju uzrokovanu anestezijom, od bolesnika sa zdravom jetrom. Volatilni anestetici halotan i enfluran smanjuju arterijski hepatični protok usled sistemske vazodilatacije i blagog negativno inotropnog efekta. Nasuprot tome, ovi efekti su minimalni sa izofluranom, koji može čak dovesti do povećanja jetrinog arterijskog krvnog protoka, i predstavlja inhalacioni anestetik koji se preferira kod bolesnika sa bolesnom jetrom. Takođe izofluran, kao i desfluran i sevofluran, podležu manjem hepatičnom metabolizmu od halotana i enflurana (0,2% za izofluran, 20% za halotan, 2-4% za enfluran). Zbog smanjenog krvnog protoka kroz jetru, metabolizam morfina i meperidina je smanjen, nasuprot metabolizmu fentanila ili sufentanila, koji su u ovom slučaju analgetici izbora. Slično tome, metabolizam benzodiazepina, diazepam i hloridiazepoksida, može biti značajno produžen, dok su oxazepam i lorazepam preporučeni benzodiazepini izbora, budući da se oni eliminišu glukuronidacijom bez hepatičkog metabolizma. I benzodiazepini i barbiturati mogu precipirati nastanak hepatične encefalopatije, tako da ih treba koristiti sa posebnim oprezom. Hiperkarbija inicira simpatičku stimulaciju splanhničke vaskulature, te smanjenjuje nivo portnog krvnog protoka, i trebalo bi je izbeći kod pacijenata sa bolesnom jetrom. Parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PCO_2) bi trebalo održavati između 35 i 40 mmHg tokom operacije. Aktivnost neuromišićnih relaksanata može biti produžena kod ovih bolesnika, zbog smanjene aktivnosti plazma holinesteraze, smanjene bilijarne ekskrecije i povećanog volumena distribucije. Atrakurijum je preporučeni relaksant izbora kod pacijenata sa obolelom jetrom ili bilijarnom opstrukcijom, zato što njegov metabolizam ne zavisi od jetre ili bubrega⁴⁰. Što je veća hemoragija tokom operacije, veći je pad krvnog protoka kroz jetru a samim tim je i veća šansa za nastanak ishemijskog oštećenja jetre. Manevri klemovanja često se koriste za kontrolu krvarenja, centralni venski pritisak se održava ispod 6-5mmHg da bi se preveniralno krvarenje iz hepatičnih vena.

Postoperativni monitoring i komplikacije

Funkcija jetre postoperativno može biti smanjena zbog hirurške traume, ishemije ili gubitka mase hepatocita. Ekstenzivnije procedure poput lobektomije mogu dovesti do značajnog gubitka krvi. Dalje, intraoperativno suprahepatično klemovanje donje šuplje vene ili hilarnih krvnih sudova može dovesti do tople ishemije jetre. U postoperativnom periodu, pacijenta treba pratiti u smislu nastanka znakova dekompenzacije jetre (pogoršanje žutice, encefalopatija, ascites) Protrombinsko vreme i serumski bilirubin su najbolje mere jetrine funkcije, iako inicijalno postoperativno bilirubin svakako može da raste. Treba pratiti bubrežnu funkciju zbog rizika od hepatorealnog sindroma. Takođe se prati nivo glukoze

u serumu, jer je hipoglikemija česta u postoperativnoj jetrenoj insuficijenciji. Blago povećanje serumskih aminotransferaza, alkalne fosfataze ili nivoa bilirubina su česta pojava nakon hirurških procedura, bez obzira na to da li su pacijenti bili u opštoj ili regionalnoj anesteziji. Kod pacijenata bez prethodne bolesti jetre, ove promene su najčešće privremene.

Postoperativna disfunkcija jetre može biti podeljena u tri grupe – hepatocelularna, holestatska ili mešovita. Hepatocelularna može nastati delovanjem toksičnih lekova, usled ishemije, šoka, jatrogene povrede ili virusnog hepatitisa. Holestatska može nastati usled sepse, primene lekova, prolongiranih transfuzija, povrede bilijarnog trakta, totalne parenteralne nutricije, holedoholitijaze ili holelitiaze. Nekada je neophodna holangiografija radi utvrđivanja uzroka. Treba imati na umu da je ponekad postoperativna disfunkcija jetre zapravo manifestacija neprepoznatog preoperativnog oboljenja jetre. Do 60% pacijenata sa Childovom klasom A sa portnom hipertenzijom, kada im se izmeri gradijent hepatičnog venskog pritiska preko 10mmHg, imaju nakon resekcije hepatocelularnog karcinoma dekompenzaciju jetrine funkcije. Posthepatektomična insuficijencija jetre (eng. posthepatectomy liver failure – PHLF) je jedna od najozbiljnijih komplikacija nakon resekcije jetre. Ona predstavlja postoperativnu deterioraciju sposobnosti jetre da održi svoju sintetsku, ekskretornu i detoksikujuću funkciju, a karakteriše se povećanjem INR-a i konkomitantnom hiperbilirubinemijom, obično petog ili nakon petog postoperativnog dana³⁷. Postoje tri grupe faktora rizika za nastanak PHLF. faktori povezani sa pacijentom, faktori vezani za operaciju i faktori vezani za postoperativni treman (izbegavanje mehaničke ventilacije, primene vazopresora i hepatotoksičnih lekova može smanjiti incidencu PHLF). Prema mišljenju eksperata, postoji veza između HVPG i razvoja PHLF gradusa B/C, kako odmah nakon resekcije, tako i nakon određenog perioda. Step en resekcije jetre utiče na zapreminu budućeg preostalog jetrinog parenhima (eng. Future liver remnant FLR), kao i vreme trajanja Pringlovog manevra i operacije, i potreba za transfuzijom tokom operacije.

Prevenција PHLF – Na prvom mestu treba pokušati da se preoperativno poboljša pacijentovo kliničko stanje. Zatim se naponi usmeravaju ka poboljšanju veličine i funkcije FLR. Pacijenti sa normalnim jetrinim parenhimom treba da imaju 25% FLR kako bi nakon operacije funkcija jetre bila adekvatna. Postoje preoperativne strategije za povećanje FLR. Najpre, potrebno je biti oprezan kod ekstenzivnosti resekcije jetre. Druge mogućnosti su hepatektomija u dva stadijuma, smanjenje tumora neoadjuvanom terapijom ili indukcija hipertrofije. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, embolizacija vene porte na bolesnoj strani jetre je jedan od načina da se izbegne mali FLR. Poboljšanje intraoperativnog toka – kako je ekscesivan intraoperativni gubitak krvi jedan od faktora rizika za PHLF, poboljšanje u tehnikama disekcije poslednjih godina smanjilo je intraoperativni gubitak krvi i poboljšao postoperativni ishod pacijenata nakon resekcije jetre (u čemu pomaže i klemovanje portne vene, kao i održavanje niskih vrednosti centralnog venskog pritiska). Ishemijsko prekonicioniranje predstavlja kratkotrajno klemovanje portne trijade pre prolongiranog klemovanja. Pokazano je da ovo pomaže u smanjenju oštećenja hepatocita i da je povezano sa manjim morbiditetom, mada nema uticaj na pojavu PHLF⁴⁵. Poboljšanje postoperativnog tretmana – adekvatni postoperativni monitoring je esencijalan u ranom uočavanju postoperativnih komplikacija. Postoperativno treba pratiti jetrine enzime, albumin, kreatinin i koagulacioni status pacijenta. Pacijenti koji razviju komplikacije poput encefalopatije, žutice ili hipokoagulacije treba da se prevedu u jedinicu poluintenzivnog ili intenzivnog lečenja radi boljeg nadzora i lečenja. Tretman PHLF ostaje težak. Ako je kod pacijenta potvrđena prethodno postavljena sumnja na PHLF, treba se odrediti stadijum pomoću ISGLS sistema – gradus A treba pratiti, mada obično ne zahteva poseban tretman. Pacijenti sa gradusom B PHLF treba da budu prevedeni u jedinicu poluintenzivnog ili intenzivnog lečenja. Pacijenti gradusa C zahtevaju invazivni tretman i prevod u jedinicu intenzivnog lečenja. Plućni, bubrežni i cirkulatorni poremećaji treba da se tretiraju ciljano - neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom, diureticima ili dijalizom, itd...⁴⁰.

Poslednjih godina razvijeni su i sistemi za podršku funkcija jetre i molekularni recirkulacioni sistem sa absorbentom (eng. molecular absorbent recirculating system MARS), zatim modifikovana frakcionisana plazma separacija i adsorpcija (Prometheus) i bioartificijalna jetra i ekstrakorporalni uređaj za asistenciju jetrene aktivnosti. MARS nije pokazao poboljšanje ishoda lečenja kod pacijenata sa PHLF, uprkos poboljšanju biohemijskih parametara⁴⁷. Prometheus sistem pokazuje nešto veći kapacitet za detoksifikaciju u odnosu na MARS. Ukoliko se javi teška PHLF, pacijenti bez kontraindikacija mogu se uzeti u obzir za transplantaciju jetre.

Literatura

1. Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, et al. Deaths. Preliminary data for 2009. In: Center for Disease Control and Prevention NCHS, ed. National Vital Statistics Reports. Vol. 59. March 16, 2011, edn. Washington, DC. U.S. Department of Health and Human Services; 2011.
2. Goldberg DS, French B, Thomasson A, Reddy KR, Halpern SD. Current trends in living donor liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation*. 2011;91(10):1148-52.
3. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 2008;28(2):142-52.
4. Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure. Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008;47(4):1401-15.
5. Blei AT. Infection, inflammation and hepatic encephalopathy, synergism redefined. *J Hepatol*. 2004;40(2):327-30.
6. Watkins PB, Seeff LB. Drug-induced liver injury. Summary of a single topic clinical research conference. *Hepatology*. 2006;43(3):618-31.
7. Ray DC, Drummond GB. Halothane hepatitis. *Br J Anaesth*. 1991 Jul;67(1):84-99.
8. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. An update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
9. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/sSGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci*. 1979;24(11):835-8.
10. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281-90
11. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25(2):281-90
12. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981;26:388–93.
13. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, Mannucci P. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553–8.
14. Hugenholtz GC, Macrae F, Adelmeijer J, Dulfer S, Porte RJ, Lisman T, Ariëns RA. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost* 2016;14:1054–66.
15. Aggarwal A, Puri K, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients. Systematic review. *World J Gastroenterol* 2014;20:5737–45.
16. Chee yL, Greaves M. Role of coagulation testing in predicting bleeding risk. *Hematol J* 2003;4:373–8.

17. Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in circulatory failure. In. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's Diseases of the Liver, 8th ed. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1999;pp.1215-1227
18. Schenk P, Warszawska J, Fuhrmann V, König F, Madl C, Ratheiser K. Hepatopulmonary syndrome. Prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Wien Klin Wochenschr.* 2012;124(17-18):624-32.
19. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Agustí A. Hepatopulmonary Disorders: Gas Exchange and Vascular Manifestations in Chronic Liver Disease. *Compr Physiol.* 2018;25(8(2)):711-729.
20. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med.* 2008;29;358(22):2378-87
21. Li C, Liang L, Jia HD, Diao YK, Yang T. Letter: are opioid prescriptions associated with hepatic encephalopathy in patients with compensated cirrhosis? *Pharmacol Ther.* 2020;51(7):742.
22. Moreau R et al. Diagnosis and treatment of acute renal failure in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:111-123
23. Buck M, Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Stalling C, Grace ND, Burroughs AK, Patch D, Matloff DS, Clopton P, Chojkier M. Novel inflammatory biomarkers of portal pressure in compensated cirrhosis patients. *Hepatology.* 2014 Mar;59(3):1052-9.
24. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:117-25.
25. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, et al. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:469-72
26. Shirabe K, Matsumata T, Shimada M, et al. A comparison of parenteral hyperalimentation and early enteral feeding regarding systemic immunity after major hepatic resection-the results of a randomized prospective study. *Hepatogastroenterology* 1997;44:205-209.
27. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review. The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274.
28. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddy S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1396-402.
29. Yarchoan M, Agarwal P, Villanueva A, Rao S, Dawson LA, Llovet JM, Finn RS, Groopman JD, El-Serag HB, Monga SP, Wang XW, Karin M, Schwartz RE, Tanabe KK, Roberts LR, Gunaratne PH, Tsung A, Brown KA, Lawrence TS, Salem R, Singal AG, Kim AK, Rabiee A, Resar L, Hoshida Y, He AR, Ghoshal K, Ryan PB, Jaffee EM, Guha C, Mishra L, Coleman CN, Ahmed MM. Recent Developments and Therapeutic Strategies against Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Res.* 2019;79(17):4326-4330. *N Engl J Med.* 2011;365:1118
30. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines. management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
31. Ettl MG, Appelman HD. Approach to the Liver Biopsy in the Patient With Chronic Low-Level Aminotransferase Elevations. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(10):1186-1190.
32. Henderson JM, Anderson CD. The Surgical Treatment of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(Suppl 1):S52-S63.
33. Stone HH. Preoperative and postoperative care. *Surg Clin North Am* 1977;57:409-419.

34. Malinchoc M1, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. Suman A et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
35. Predicting outcome after cardiac surgery in patients with cirrhosis. a comparison of Child–Pugh and MELD scores. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:719–723
36. Capussotti L, Ferrero A, Vigan`o L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension. con-traindication to liver surgery? *World J Surg* 2006;30:992–999.
37. Christmas AB, et al. Cirrhosis and trauma. a deadly duo. *Am Surg*. 2005;71:996–1000
38. Strunin L. Anesthetic management of patients with liver disease. In. Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP, eds. *Wright's Liver and Biliary Disease*. London. Saunders 1992; pp.1381-1393.
39. Allison SP, Lobo DN. Debate: albumin administration should not be avoided. *Crit Care* 2000;4:147-150.
40. Chiu A, Chan LM, Fan ST. Molecular adsorbent recirculating system treatment for patients with liver failure. the Hong Kong experience. *Liver Int* 2006;26:695–702.

Autor za korespondenciju.

Marina Boboš, KBC „Dr Dragiša Mišović – Dedinje“,
Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd, Srbija,
E-mail. marinamorisan@gmail.com,
tel.064/139-15-25

ERAS Protokol u laparoskopskoj hirurgiji kolona

Irina Nenadić, Katarina Oketić, Ana Janićijević, Marko Đurić, Marina Boboš, Miljan Milanović, Dragan Radovanović, Dejan Stojakov, Predrag Stevanović

Kliničko bolnički centar „Dr Dragiša Mišović“, Beograd, Srbija

Apstrakt

Kolorektalni karcinom, kao jedan od vodećih onkoloških uzroka oboljevanja u svetu, predstavlja veliki izazov u pogledu lečenja i pristupa pacijentu. Tehnološki napredak je omogućio primenu minimalno invazivne laparoskopске hirurške tehnike koja se pokazala superiornom u odnosu na otvorene operacije. U cilju optimizacije lečenja, smanjenja mortaliteta i morbiditeta, razvijena je perioperativna strategija sažeta u principima ERAS protokola (Enhanced recovery after surgery).

Osnovni postulati ERAS protokola obuhvataju prehabilitaciju, kontrolu komorbiditeta, prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja, minimalno invazivnu hiruršku metodu, multimodalnu analgeziju, postizanje euvolemije, prevenciju hipotermije i ranu mobilizaciju pacijenta. Principi ERAS protokola bazirani su na dokazima koji govore u prilog bezbednosti, primenljivosti i efikasnosti, međutim još uvek ne postoji dovoljan broj studija koje bi proučile dugoročni benefit njihove primene. Implementacija ERAS protokola u KBC „Dr Dragiša Mišović –Dedinje“ nije potpuna, ali postoji značajna komplijansa sa važećim vodičima ERAS udruženja iz 2018. godine, čime je postignuto skraćenje hospitalnog lečenja i smanjenje broja postoperativnih komplikacija. Iako postoje brojni dokazi koji potkrepljuju sigurnost i uspešnost ovog pristupa lečenju, multimodalna strategija predstavlja veliki izazov tradicionalnoj hirurškoj doktrini, zbog čega je njena implementacija u praksi spora i nepotpuna.

Ključne reči: kolorektalni karcinom, ERAS protokol, multimodalna analgezija, strategija, laparoskopska hirurgija, prehabilitacija, rana mobilizacija

ERAS Protocol in Laparoscopic Colon Surgery

Irina Nenadic, Katarina Oketic, Ana Janicevic, Marko Djuric, Marina Bobos, Miljan Milanovic, Dragan Radovanovic, Dejan Stojakov, Predrag Stevanovic

Clinical Hospital Center „Dr Dragisa Misovic“, Belgrade, Serbia

Abstract

Colorectal cancer, as one of the leading oncological causes of disease worldwide, is a major challenge in terms of treatment and patient access. Technological advances have made it possible to apply a minimally invasive laparoscopic surgical technique that has proven superior to open surgery. In order to optimize treatment, reduce mortality and morbidity, a perioperative strategy has been developed summarized in the principles of ERAS protocol (Enhanced Recovery After Surgery). The basic postulates of the ERAS protocol include prehabilitation, comorbidity control, prevention of postoperative nausea and vomiting, minimally invasive surgical method, multimodal analgesia, achieving euvolemia, prevention of hypothermia and early mobilization of the patient. The principles of the ERAS protocol are based on evidence to support safety, applicability and effectiveness, however, there are not yet enough studies to examine the long-term benefits of their implementation. The implementation of the ERAS protocol at KBC „Dr Dragisa Misovic -Dedinje“ is not complete, but there is significant compliance with the guidelines of the 2018 ERAS Association, which has reduced inpatient stays and the number of postoperative complications. Although there is ample evidence to support the safety and effectiveness of this treatment approach, a multimodal strategy poses a major challenge to traditional surgical doctrine, making its implementation slow and incomplete in practice.

Keywords: colorectal cancer, ERAS protocol, multimodal analgesia, strategy, laparoscopic surgery, prehabilitation, early mobilization

Uvod

Kolorektalni karcinom je treći vodeći onkološki uzrok oboljevanja u svetu, sa opštom incidencijom od 17.3 obolelih /100000. U Srbiji standardizovana stopa incidencije za rak kolorektuma je 27,0 na 100.000 stanovnika, prema podacima Globocan-a¹. Hirurgija ostaje superiorna metoda lečenju ove vrste karcinoma, a tehnološki napredak je omogućio primenu minimalno invazivne laparoskopske tehnike koja je doprinela značajnom poboljšanju ishoda lečenja u odnosu na otvorene operacije¹. Situacija se sa aspekta anestezije komplikuje, jer se sada operiše sve više starih pacijenata, sa brojnim pratećim bolestima. Uloga anesteziologa je da, pored optimizacije bolesnika tokom operacije i postoperativne analgezije, obezbedi adekvatnu kontrolu koegzistirajućih bolesti pre, tokom i nakon operacije³. Tradicionalno, kolorektalna hirurgija se često povezuje sa dužim periodom hospitalizacije (8 dana za otvorenu i 5 dana za laparoskopsku hirurgiju), većim troškovima lečenja i rizikom od infekcije operativne rane od 20 %. Učestalost postoperativne mučnine i povraćanja (POMP) je čak i do 80 % kod visokorizičnih pacijenata (žene, pacijenti sa poznatom prethodnom epizodom POMP-a, nepušači...). Nakon otpusta iz bolnice ponovna hospitalizacija se javljala sa učestalošću od 35.4 %⁴. Ovi epidemiološki podaci se značajno pogoršavaju kada je u pitanju starija populacija, sa brojnim komorbiditetima – visokorizični pacijenti koji čine 12.5 % hirurških pacijenata, ali 80 % smrtnih ishoda nakon operacije⁵. U cilju obezbeđivanja perioperativne strategije za smanjenje komplikacija i ukupnog mortaliteta visokorizičnih, starijih hirurških pacijenta razvijen je ERAS protokol (Enhanced recovery after surgery).

Šta je ERAS protokol?

ERAS je multimodalni perioperativni protokol koji za cilj ima poboljšanje ishoda hirurškog lečenja. Dokazano je da implementacija ERAS protokola vodi skraćenju perioda oporavka i smanjenju učestalosti postoperativnih komplikacija, kao i nižem ukupnom trošku lečenja. Predložen od strane danskog profesora hirurgije Henrik Kehlet-a, ERAS protokol je doveo u pitanje tradicionalnu perioperativnu praksu: produženo gladovanje, limitirana pokretljivost nakon operacije, pripremu creva, rutinsku upotrebu drenova i kasno započinjanje "per os" ishrane. Profesori Kenneth Fearon i Olle Ljungqvist osnovali su ERAS studijsku grupu 2001. godine koju su činili hirurzi i anesteziolozi, a čiji je zadatak bio pregled postojeće literature i dokaza i postizanje osnovnih postulata koji bi omogućili optimalnu perioperativnu negu pacijenta. Kao rezultat ovog rada, stvoren je ERAS protokol koji čini 20 stavki, podeljenih u pre, intra i postoperativni period. Godine 2010. osnovano je internacionalno ERAS društvo koje za cilj ima implementaciju ovih protokola u rutinsku praksu⁶.

U Cochrane –ovom pregledu literature iz 2011. godine utvrđena je statistički značajna razlika u pojavi postoperativnih komplikacija i skraćenju dužine hospitalizacije pri upotrebi ERAS protokola u odnosu na tradicionalne metode. Dalje studije su pokazale smanjenje ukupnih troškova lečenja i veće zadovoljstvo pacijenta primenjenim tretmanom⁴. Ograničavajući faktor je mogućnost primene ovog protokola samo kod elektivnih operacija, ali je on svakako svoje mesto našao u kolorektalnoj, gastričnoj, hirurgiji jednjaka i pankreasa, bariatrijskoj, kao i u drugim hirurškim granama⁷. Prvi vodič ERAS društva za kolorektalnu hirurgiju izdat je 2005. godine, dok aktuelni datira iz 2018. U 16 randomizovanih kliničkih studija, praćenih meta- analizom objavljenom 2012/13. godine dokazano je da primena ERAS protokola redukuje ukupni morbiditet uz smanjenje nehirurških komplikacija i skraćenje boravka u bolnici (LOS 5.8 d sa ERAS vs 8 d u standardnim grupama) bez povećanja frekvence readmisije. U ovih 16 RCT, broj mera u ERAS grupi je varirao od 4 do 13, najčešće su bile uključene mere kao što je rana ishrana, izostanak rutinske NG sonde, rana mobilizacija, skraćenje perioda preoperativnog gladovanja i epiduralna anestezija⁸.

Na čemu se bazira ERAS protokol?

Profesor Kehlet je postavio tezu da se redukcijom metaboličkog stresa, insulinske rezistencije i racionalnom upotrebom tečnosti može skratiti dužina bolničkog lečenja. Ovaj stav je baziran na fiziološkom odgovoru organizma na stres. Centralni nervni sistem je glavni medijator kataboličke reakcije koja nastaje pri operaciji. On produkuje brojne hormone stresa i inflamatorne medijatore. Najznačajnija metabolički promena koja nastaje kao odgovor na stres je pojava insulinske rezistencije koja je u direktnoj korelaciji sa obimom hirurške traume⁶. Zbog izostanka funkcije insulina, nema preuzimanja glukoze iz krvi u masno tkivo i mišiće, što nije slučaj sa insulin – nezavisnim tkivima. Kao posledica insulinske rezistencije, dolazi do razvoja hiperglikemije, koja za posledicu ima sporije zarastanje rana, veću učestalost postoperativnih infekcija, dužu hospitalizaciju, i povećan rizik od morbiditeta i mortaliteta. Kao rezultat ubrzanih kataboličkih procesa dolazi do povećane razgradnje mišića i smanjenja energetske depoa, zbog čega je rana mobilizacija pacijenta u postoperativnom periodu otežana. Brži oporavak nakon operacije se postiže primenom tehnika koje omogućavaju redukciju katabolizma i održavanje metaboličke ravnoteže što pre je to moguće⁹. ERAS protokol upravo ima za cilj da smanji pojavu insulinske rezistencije, ključne komponente koja utiče na dužinu hospitalnog lečenja i pojave komplikacija.

Prehospitalni period

Prema aktuelnom ERAS protokolu za kolorektalnu hirurgiju iz 2018. godine u periodu pre hospitalizacije, a nakon postavljene indikacije za operativno lečenje, potrebno je optimizirati stanje pacijenta.

1. Obaviti razgovor sa pacijentom, izneti mu informacije o planiranoj hirurškoj i anesteziološkoj tehnici, očekivanoj dužini oporavka i prognozi. U komunikaciju bi trebalo da bude uključen čitav tim koji čine hirurški operator, anesteziolog i medicinska sestra koja brine o bolesniku (1C nivo preporuke).
2. Preoperativna optimizacija koja podrazumeva kontrolu komorbiditeta u šta spadaju bolesti srca, pluća, bubrega, hipertenzija, dijabetes, korekcija anemije i malnutricije i obustava primene alkohola i pušenja. Pušači su u povišenom riziku od pojave intra i postoperativnih komplikacija, naročito ukoliko je izbor hirurške tehnike laparoskopski. Potrebno je da se obustavi pušenje u periodu od 4 do 8 nedelja pre planirane operacije, čime bi se obezbedio snižen rizik od postoperativnih respiratornih komplikacija i produženog zarastanja rane. Prema postojećim meta- analizama nema dokaza da period prekida upotrebe duvana kraći od 4 nedelje dovodi do benefita (1A nivo preporuke). Preoperativni prekid unosa alkohola u periodu od 4 nedelje, uključujući i primenu farmakoloških strategija za profilaksu relapsa i prevenciju pojave apstinencijalnih simptoma, može smanjiti pojavu postoperativnih komplikacija, ali ne utiče na dužinu boravka u bolnici kao ni na ukupni mortalitet (1C nivo preporuke).
3. Prehabilitacija. Prehabilitacija ili preoperativna optimizacija se definiše kao procena fizičke, nutritivne i psihološke funkcije pacijenta koja se obavlja u periodu od postavljanja dijagnoze do započinjanja akutnog tretmana (hirurgija, hemio, radioterapija) i za rezultat ima primenu mera za postizanje bazičnog funkcionalnog nivoa i smanjenje rizika za nastanak komplikacija. Prospektivna randomizovana klinička studija u kojoj su primenjivane aerobne i vežbe otpora, uz proteinske suplemenate i relaksacione tehnike, pokazala je pozitivni uticaj na postoperativnu fiziološku rezervu sa održivim nivoom funkcionalnog kapaciteta nakon operacije. U ovoj studiji, više od 80 % pacijenata koji su učestvovali u multimodalnom programu prehabilitacije, vratili su se na bazne vrednosti funkcionalnog kapaciteta hodanja u roku od 8 nedelja, nasuprot kontrolnoj grupi kod koje je ovaj udeo bio 40 % (2B nivo preporuke).

4. Preoperativna malnutricija je faktor rizika za morbiditet i mortalitet kod gastrointestinalnih karcinoma, naročito ukoliko su pacijenti nenamerno izgubili preko 5-10 % telesne mase. Ne postoji konsenzus oko metode preoperativne procene nutritivnog statusa. Dve velike studije su predložile nivo serumskog albumina kao faktor rizika za pojavu postoperativnih komplikacija. Prema preporukama, pacijenti koji su u riziku od malnutricije, trebalo bi da dobiju nutritivne suplemente per os u period od najmanje 7-10 dana. (1B nivo preporuke).
5. Anemija je česta kod pacijenata u kolorektalnoj hirurgiji. Predstavlja faktor rizika za pojavu komplikacija i ukupan mortalitet. Međutim, preoperativna primena transfuzije krvi može takođe dovesti do pojave komplikacija i imati dugoročni negativni uticaj na preživljavanje kod bolesnika sa kolorektalnim karcinomom. Američko udruženje anesteziologa je izdalo preporuke po kojim je potrebno održavati minimalne vrednosti koncentracije hemoglobina od 60 do 100 g/l tokom perioperativnog perioda. Pacijenti sa kardiološkim, nefrološkim i pulmološkim komorbiditetima spadaju u grupu visokorizičnih, i kod njih nivo hemoglobina treba održavati iznad 80 g/l. U slučaju anemije kod hroničnih bolesti, kakva je inflamatorna bolest creva, regulatorni protein za gvožđe Hcpidin je aktiviran kao odgovor na inflamaciju. Kao rezultat toga dolazi do inhibicije resorpcije u gastrointestinalnom traktu i smanjenja bioraspoloživosti gvožđa potrebnog za produkciju eritrocita u kostnoj srži. Upravo zbog ovog inhibitornog dejstva na resorpciju, per os primena gvožđa ne daje željene efekte. Prema preporukama, za nadoknadu deficita gvožđa koriste se intravenski preparati. Dužina primene i broj infuzija zavise od trenutka započinjanja terapije. Količina od 1-1.5 g obično dovodi do normalizacije vrednosti, i može biti primenjena u jednoj ili više doza. Nivo serumskog feritina < 30 mcg/l pokazuje najveću senzitivnost i specifičnost u identifikaciji apsolutnog deficit gvožđa. Međutim, u prisustvu inflamacije, i/ili saturacije transferina < 20 %, vrednosti serumskog feritina < 100 mcg/l indikativne su za deficit gvožđa (1A nivo preporuke)¹⁰.

Preoperativni period

6. Pojava postoperativne mučnine i povraćanja (POMP) može rezultirati ozbiljnom dehidracijom, odloženim započinjanjem uzimanja per os ishrane, može zahtevati primenu nazogatrične sonde, povećati postoperativnu upotrebu tečnosti, produžiti vreme hospitalizacije i povećati troškove lečenja. POMP se javlja sa učestalošću od 30-50 % u postoperativnom periodu, a kod visokorizičnih pacijenata i do 80 %. Faktori rizika se mogu podeliti na one uzrokovane anesteziološkom ili hirurškom tehnikom, i karakteristike samog pacijenta. Upotreba inhalacionih anestetika, azotnog oksidula i liberalna primena opioida, uz dugotrajnu operaciju i laparoskopsku hirurgiju značajno povećavaju učestalost POMP-a. Faktori rizika koji se tiču pacijenta su ženski pol, nepušači, osobe sa prethodnim epizodama POMP-a. Postoji nekoliko scoring sistema koji se koriste za procenu rizika od nastanka postoperativne mučnine i povraćanja. Najpoznatiji su Koivuranta skor, i njegova uprošćena verzija Apfel skor (Tabela 1.) koji se najpre koriste kod visokorizičnih pacijenata. Postoji nekoliko klasa prve linije antiemetika koje obuhvataju antagoniste D2 dopaminskih receptora (Droperidol), serotoninских 5HT3 receptora (Ondanserton) i kortikosteroide (Dexamethasone), kao i druga klasa antiemetika u koju spadaju antihistaminici (Prometazin), antiholinergici (Skopolamin) i drugi antagonisti D2 receptora (Metoklopramid). Meta-analizom nekoliko studija koje su ispitivale upotrebu Pregabalina i Gabapentina za prevenciju POMP-a zaključeno je da smanjuje rizik, ali istovremeno izazivaju neželjena dejstva – poremećaji vida (Pregabalin) i sedaciju (Gabapentin). Antagonista neurokinin-1 (NK-1) receptora – Aprepinat može se koristiti kod visokorizičnih pacijenata. Takođe, primena profilaktičke analgezije Acetaminofenom se pokazala kao efikasna u jednoj meta-analizi koja je obuhvatila uzorak od 2364 pacijenata. Pored medikamentoznih, pominju se i alternativne tehnike prevencije POMP-a – muzikoterapija, aromaterapija, akupunktura,

hipnoza i tehnike relaksacije. Prema preporukama iz ERAS protokola potrebno je sprovesti multimodalni profilaktički pristup kod pacijenata koji su u riziku od pojave POMP-a, u zavisnosti od procenjenog faktora rizika (1A nivo dokaza).

Faktori rizika	Broj faktora rizika	Incidencija POMP-a	Strategija profilakse
	0	9 %	ne
Ženski pol	1	20 %	4 mg Dexamethasone ± antiemetik
Nepušač	2	39 %	Izbegavati inhalacione anestetike + 4 mg Dexamethasone ± antiemetik
Prethodne epizode POMP-a	3	60 %	Izbegavati inhalacione anestetike + 4mg Dexamethasone + drugi profilaktički antiemetik
Upotreba opioida > 100 mcg Fentanyl ili ekvivalent	4	78 %	Izbegavati inhalacioni anestetik+ 4mg Dexamethasone + NK -1 receptor antagonist ±drugi profilaktički antiemetik

Tabela 1. Apfel skor

7. Premedikacija- Edukacija pacijenta o samom toku i ishodu lečenja može smanjiti anksioznost i potrebu za upotrebom konvencionalnih anksiolitika kakvi su benzodijazepini. Prema preporukama ERAS protokola benzodijazepine bi trebalo izbegavati, naročito kod starijih pacijenata, zbog njihovog prodelirantnog dejstva (1B nivo preporuke). Na osnovu rezultata jedne meta-analize sugerisana je upotreba melatonina za koji je utvrđeno da izaziva zadovoljavajuću preoperativnu i postoperativnu anksiolizu, a nema značajna neželjena dejstva. U premedikaciji se, pored anksiolitičkog sredstva, prema ERAS protokolima, u cilju postizanja multimodalnog pristupa analgeziji, može primeniti i kombinacija Paracetamola, nesteroidnih antiinflamatornih lekova i gabapentinoida, u cilju smanjenja intra i postoperativne upotrebe opioida.
8. Standardna antibiotska profilaksa podrazumeva upotrebu kombinacije lekova efikasnih protiv aerobnih i anaerobnih bakterija (cefalosporini + Metronidazol najčešće) intravenski 60 minuta pre operacije. Nije dokazana korist od ponovljene upotrebe antibiotika (1A nivo preporuke). Kao dodatak, kod pacijenta koji dobijaju sredstva za mehaničku pripremu creva, savetuje se antibiotska profilaksa per os 18-24 h pre operacije. Kod pacijenata koji ne dobijaju sredstva za pripremu creva, ne preporučuje se ova metoda. (2C nivo preporuke). Za preoperativnu dekontaminaciju kože trebalo bi koristiti sredstva sa alkoholom i hlorheksidinom (2C nivo preporuke)
9. Prema postojećim studijama nije dokazan benefit od mehaničke pripreme creva za operacije kolona, dok može biti koristi u hirurgiji rektuma. Mehanička priprema creva preoperativno izaziva diskomfor pacijenta i može da dovede do dehidracije, te se ne preporučuje (1A nivo preporuke).
10. Preoperativna primena tečnosti treba da teži postizanju euvolemije i elektrolitnog balansa (1B nivo preporuke)
11. Preoperativno unos tečnosti i hrane - Prema preporukama za ERAS upotreba bezalkoholnih, čistih tečnosti je dozvoljena do 2 h pre operacije, dok je lagan obrok dozvoljen do 6 h preoperativno. Kod pacijenata sa odloženim gastričnim pražnjenjem preporučuje se prestanak unosa tečnosti i hrane tokom noći ili 6 h pre operacije (1A nivo dokaza)¹⁰.

Intraoperativni period

12. Standardni anestetički protokol za opštu anesteziju - Prema preporukama, trebalo bi izbegavati upotrebu benzodijazepina. Pri indukciji se savetuje upotreba Propofola u kombinaciji sa kratko-delujućim opioidnim analgeticima. Ne postoje jake preporuke o preferiranom izboru inhalacionih anestetika ili TIVA tehnike, mada je dokazan benefit TIVE kod pacijenata sa visokim rizikom od pojave postoperativne mučnine i povraćanja (1C nivo preporuke). Kod laparoscopske tehnike, savetuje se adekvatna miorelaksacija radi sprečavanja negativnog dejstva povišenog abdominalnog pritiska na funkciju srca i pluća. Savetuje se intraoperativni monitoring moždane funkcije (1A stepen preporuke).
13. Intraoperativna primena tečnosti i elektrolita - Glavni zadatak je da se obezbedi adekvatan intravaskularni volumen, srčana funkcija i perfuzija tkiva, a da se izbegne preopterećenje tečnostima. Većini pacijenata je dovoljna količina od 1-4 ml/kg/h da bi održali homeostazu, međutim kako je sve više starih, dehidriranih, sa brojnim komorbiditetima, cilj je primeniti takozvanu ciljanu terapiju tečnostima, zbog čega je od velike koristi intraoperativna primena minimalno invazivnih i neinvazivnih hemodinamskih monitora. Kod pacijenata sa slabom kontraktilnom snagom srca, treba primeniti inotrope (CI < 2.5 l/min) (1A nivo preporuke).
14. Prevencija intraoperativne hipotermije treba da bude cilj, naročito ukoliko su pacijenti klasifikovani kao ASA 2-5, ukoliko je tehnika anestezije kombinovana regionalna i opšta, ako je u pitanju opsežna hirurška procedura i kod onih koji su u riziku od kardiovaskularnih komplikacija (1B nivo preporuke). Savetuje se monitoring temperature (1A nivo preporuke). Iako je gubitak toplote kod laparoscopske operative tehnike manji nego kod otvorenog pristupa, hipotermija takođe može nastati zbog insuflacije suvog, hladnog ugljen dioksida.
15. Minimalno invazivni hirurški pristup u kolorektalnoj hirurgiji vodi ka bržem oporavku, manjoj učestalosti postoperativnih komplikacija i ukupno skraćuje vreme hospitalnog lečenja kao i ukupne troškove (1A nivo preporuke).
16. Primena peritonealnih i pelvičnih denova rutinski nije preporučljiva (1A nivo preporuke)⁹.

Postoperativni period

17. Rutinska postoperativna primena nazogatrične sonde se ne preporučuje. Ukoliko je sonda plasirana intraoperativno, trebalo bi je izvaditi pre buđenja iz anestezije (1A nivo preporuke).
18. Osnovni postulati za ERAS baziraju se na multimodalnoj analgeziji koja za cilj ima smanjenu upotrebu opioida radi bržeg uspostavljanja funkcije creva. Primena Paracetamola i nesteroidnih antiinflamatornih lekova predstavlja standard u postoperativnoj analgeziji. Upotreba selektivnih COX -2 inhibitora se sugeriše kod pacijenata sa povišenim rizikom od krvavljenja. U nekoliko studija vršeno je ispitivanje analgetskog učinka Lidokaina, $\alpha 2$ agonista poput Dexmedetomidina, Ketamina, magnezijum – sulfata, visokih doza steroida ili gabapentinoide koje su dokazale njihov pozitivan efekat. Savetuje se kombinovana upotreba intravenskih analgetika i spinalne/epiduralne analgezije ili abdominalnih blokova (1B nivo preporuke). Epiduralna analgezija ima pozitivan učinak na smanjenje neuroendokrinog i kataboličkog odgovora na operaciju. Kao rezultat primene, dolazi do smanjenja insulinske rezistencije i razgradnje proteina. Kod otvorenog pristupa u kolorektalnoj hirurgiji, torakalni epiduralni blok (Th7-10) ostaje zlatni standard, ali se ne preporučuje kod lapa-

roskopske tehnike. Spinalna analgezija sa malom dozom Morfina se savetuje kao dodatak opštoj anesteziji radi redukcije upotrebe opioida u laparoskopskoj kolorektalnoj hirurgiji. U poređenju sa epiduralnom analgezijom pacijent se može pokrenuti ranije, manji je rizik od hipotenzije i posledične prekomerne upotrebe tečnosti. Prema protokolu za ERAS primenom < 2ml 0.5% Bupivacaina uz dodatak 150 mcg Morfina u nivou L3-L4 obezbeđuje se snižen endokrino-metabolički efekat na stres i smanjena upotreba opioida intravenski za potrebe analgezije (1B nivo preporuke). Infuzija Lidokaina u dozi od 1.5-3 mg/kg/h dovodi do smanjene upotrebe opioida i manje učestalosti postoperativne mučnine i povraćanja. Zbog svog efekta na srčanu kontraktilnost, potreban je kontinuirani EKG monitoring, kao i edukacija osoblja o negativnim dejstvima ovog leka kakva su zamućen vid, vrtoglavica, parestezija jezika i perioralno peckanje. Pokazuje benefit kako kod laparoskopske, tako i kod otvorene operativne tehnike (1A nivo preporuke). Blokovi abdominalnog zida smanjuju upotrebu opioida i dovode do bržeg uspostavljanja crevne funkcije kod laparoskopske hirurške tehnike (1B nivo preporuke).

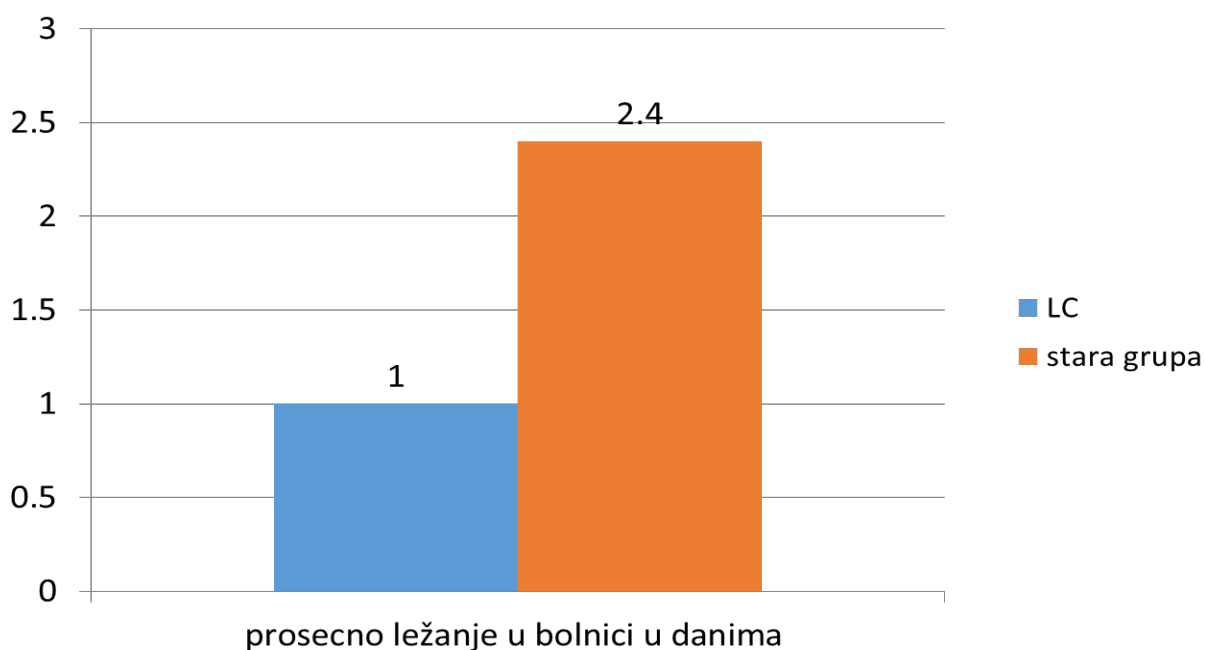
19. Prema statističkim podacima, ukoliko tokom pre i postoperativnog perioda nije korišćen neki od metoda tromboprolifakse, incidencija pojave asimptomatske duboke venske tromboze u kolorektalnoj hirurgiji iznosi i do 30 %. Zato se preporučuje primena elastičnih kompresivnih čarapa i/ili intermitentne pneumatske kompresije do dana otpusta iz bolnice uz farmakološku metodu koja podrazumeva upotrebu niskomolekularnih heparina u jednoj dnevnoj dozi tokom 28 dana nakon operacije (1A nivo preporuke).
20. Intravensku primenu tečnosti u postoperativnom periodu bi trebalo obustaviti najkasnije prvog postoperativnog dana jer bi pacijenti trebalo da budu ohrabreni da piju tečnosti nakon buđenja iz anestezije i prestanka mučnine, i da započnu sa per os ishranom već 4 h nakon operacije. Ukoliko postoje indikacije za upotrebu intravenskih rastvora, savetuje se održavanje euvolemije i elektrolitnog balansa, primena hipotonih i balansiranih rastvora, a izbegavanje rastvora 0.9 % NaCl-a (1B nivo preporuke).
21. Rutinska upotreba urinarnog katetera se savetuje 1-3 dana nakon kolorektalne operacije. Razlog primene katetera je prevencija retencije i praćenje diureze (naročito značajno u postoperativnom periodu gde je moguća pojava oligurije <0.5 ml/kg/h što zahteva dalju upotrebu tečnosti i diuretika). Potrebno je proceniti da li pacijent ima faktore rizika za razvoj retencije u koje spadaju muški pol, epiduralna analgezija i hirurške procedure u maloj karlici. Ukoliko ovi rizikofaktori izostanu, savetuje se uklanjanje urinarnog katetera prvog dana nakon operacije (1A nivo preporuke).
22. U prevenciji postoperativnog ileusa ključnu ulogu imaju multimodalni pristup analgeziji čiji je cilj manja upotreba opioida, primena minimalno invazivne hirurške tehnike, rano uklanjanje nazogastrične sonde i održavanje euvolemije i elektrolitnog balansa (1A nivo preporuke). Nekoliko kliničkih studija ispitalo je efikasnost postoperativnog žvakanja žvakaće gume u prevenciji postoperativnog ileusa, međutim, nisu dobijeni rezultati koji bi ovu metodu uvrstili u standardni ERAS protokol. Prema rezultatima jedne randomizovane kliničke studije utvrđeno je da upotreba kafe bez kofeina u postoperativnom periodu dovodi do smanjenja incidencije pojave ileusa.
23. Kontrola glikemije u postoperativnom periodu naročito je bitna, uzimajući u obzir pojavu insulinske rezistencije kao odgovor na stres. Prema ERAS protokolu predložene su strategije za prevenciju hiperglikemije koje podrazumevaju preoperativnu primenu per os tečnosti bogatih ugljenim hidratima¹¹, laparoskopsku hiruršku tehniku i torakalnu epiduralnu analgeziju. U nekoliko opservacionih studija zaključeno je da je pojava postoperativne hiperglikemije česta kod pacijenata sa preoperativno povišenim vrednostima hemoglobina A1c. U ovim slučajevima, indikovana je primena insulina za postizanje normoglikemije (1C nivo preporuke).
24. Postoperativni nutritivni unos peroralnim putem obično se može započeti već 4 h nakon kolorek-

talne operacije. Spontani unos hrane retko kada prevazilazi 1200-1500 kcal/dan. Da bi se obezbile adekvatne količine proteina i nutrienata za postizanje zadovoljavajućih energetske potreba, savetuje se upotreba suplemenata. Hirurški stres može izazvati akutni deficit aminokiseline arginina koji dovodi po poremećaja funkcije T limfocita i zarastanja rana. Suplementi bogati L-argininom, L-glutaminom, ω 3- nezasićenim masnim kiselinama i nukleotidima (imunonutricija) modifikuju imuni i inflamatorni odgovor i smanjuju rizik nastanka infekcija u postoperativnom periodu, kao i ukupno trajanje hospitalizacije (1C nivo preporuke).

25. Rana mobilizacija pacijenta je korisna radi prevencije plućnih i tromboembolijskih komplikacija, atrofije mišića i insulinske rezistencije, zbog čega se, prema ERAS protokolima, savetuje (1B nivo preporuke)¹⁰.

Gde se mi nalazimo?

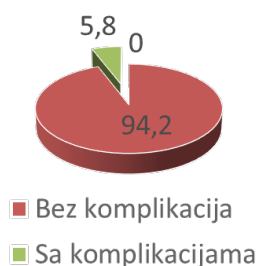
Iako se ne bi moglo reći da je implementacija ERAS protokola prema aktuelnim vodičima za 2018. godinu u potpunosti zaživela, u KBC "Dr Dragiša Mišović" preduzete su određene mere u cilju optimizacije pacijenta u pre, peri i postoperativnom periodu kao i multimodalne strategije kao osnove ERAS postulata. Usaglašavanjem rada primarne zdravstvene zaštite, hirurške i anesteziološke ambulante uspelo se u skraćivanju preoperativnog perioda hospitalizacije sa prosečno 2.4 na 1 dan (Grafikon 1.).



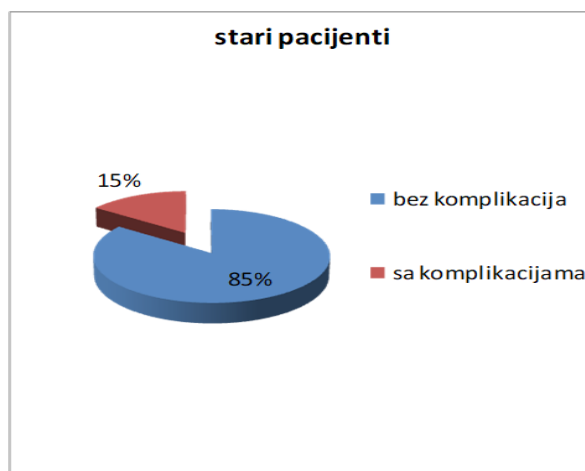
Grafikon 1. Dužina ležanja preoperativno u danima

Izborom laparoskopske operativne tehnike postignut je bolji komfor za pacijenta, skraćen postoperativni oporavak (Grafikon 2.) i smanjena incidencija pojave komplikacija sa 15 na 5.8 % u poređenju sa otvorenom tehnikom (Grafikon 3.)

Laparoskopske operacije kolona

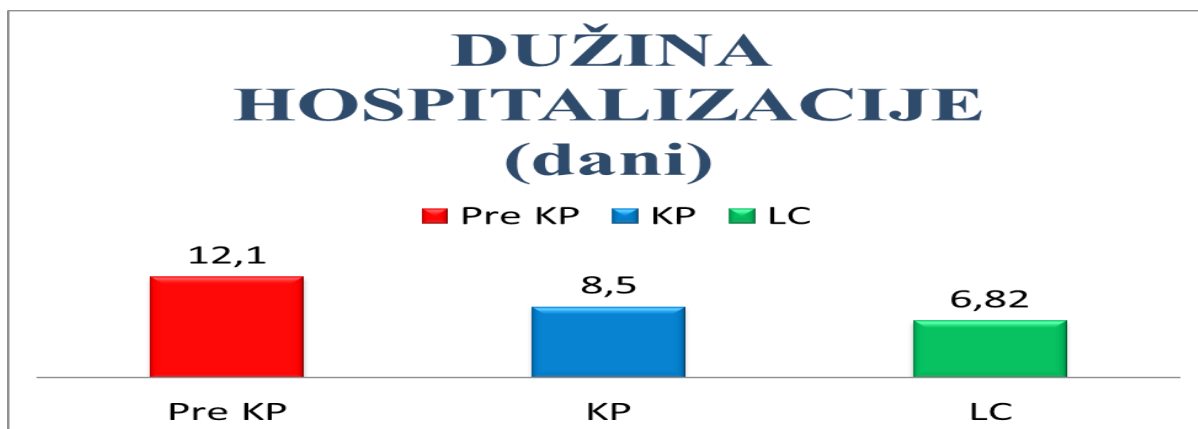


Grafikon 2. Rani postoperativni morbiditet u %



Grafikon 3. Smanjena incidencija pojave komplikacija

Ukupna dužina hospitalizacije skraćena je sa 12.1 dan pre uvođenja kliničkog puta na 8.5 dana nakon, odnosno 6.8 dana kod laparoskopske kolorektalne hirurgije (Grafikon 4.).



Dijagram 4. Dužina hospitalizacije u danima

Kontakt anesteziologa sa pacijentom se uspostavlja u Anesteziološkoj ambulanti u kojoj se vrši procena zdravstvenog stanja i daje savet o daljim koracima u prehospitalnom periodu radi što bolje otis mizacije pacijenta za operaciju. Time se postiže bolja fizička, ali i psihička pripremljenost, skraćuje preoperativni boravak u bolnici i smanjuje rizik od komplikacija.

U preoperativnom periodu, rutinski se koriste medikamenti za sprečavanje pojave postoperativne mučnine i povraćanja, anksiolitici, metode prevencije tromboembolijskih komplikacija (mehaničke i niskomolekularni heparini) i antibiotska profilaksa. Tokom opšte anestezije, u cilju postizanja euvolemije, koristi se minimalno invazivni i neinvazivni hemodinamski monitoring što za rezultat ima optimizaciju i ciljanu upotrebe tečnosti i elektrolita (prosečno 11.1 ml/kg/h). Za prevenciju hipotermije u upotrebi su grejači za pacijenta sa cirkulišućim toplim vazduhom i grejači tečnosti i krvi. Dubina anestezije se prati standardnom upotrebom monitoringa moždane funkcije i neuromišićnog bloka. U postoperativnom periodu pristup analgezije je multimodalan, sa preferencijom ka upotrebi Paracetamola i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, a redukovanim korišćenjem opioida. Rano deplariranje nazogastrične sonde smanjuje rizik od komplikacije, a pri uspotavljanju rada creva se započinje sa per os unosom hrane. Tromboprofilaksa se sprovodi po protokolu, kao i rana mobilizacija pacijenta, u saradnji sa službom fizikalne medicine. Iako se daleko stiglo s implementacijom određenih smernica iz ERAS protokola, još postoji prostora za napretkom u cilju postizanja najoptimalnijeg pristupa za dobrobit pacijenta i bolji ishod lečenja.

Zaključak

U poslednjih nekoliko godina interesovanje za implementaciju modernih principa perioperativne nege baziranih na ERAS protokolu sve više raste kao rezultat većeg broja dokaza da je ovaj vid pristupa siguran, lako primenljiv i da vodi ka sveukupno boljem ishodu lečenja. Filozofija ERAS protokola u svetlu "evidence based" medicine je fundamentalna u modernoj medicinskoj praksi. Još uvek, nažalost, nema dovoljno dokaza koji se tiču dugoročnog benefita za pacijente nakon primene ovih principa lečenja, međutim postoje studije kojima se sugerise o njihovom pozitivnom učinku na dugoročno preživljavanje¹². Ipak, ovakvi rezultati su novi i zahtevaju dalje istraživanje. Neke komponente ERAS protokola su već odavno adaptirane u standardni protokol nege-lečenja (normotermija, antimikrobna profilaksa), dok je za druge potrebno vreme i interesovanje za implementaciju. Minimalno invazivni laparoskopski hirurški pristup se nesumljivo uklapa u ERAS u promociji ranog oporavka, time što omogućava veći komfor za pacijenta, manji rizik od nastanka postoperativnih komplikacija i skraćuje vreme oporavka. Sa anesteziološke strane potrebno je standardizovati metode Minimalno Invazivne Anestezije, protokola hemodinamske optimizacije, postoperativne analgezije, kao i prevencije MGP i ileusa. Uprkos brojnim dokazima koji potkrepljuju uspešnost ovakvog pristupa, multimodalna strategija je veliki izazov tradicionalnoj hirurškoj doktrini, a kao rezultat imamo sporu implementaciju u praksi.

Literatura

1. Krivokapić Z. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma, Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013. 9-10
2. Ihnát P, Martínek L, Mitták M, Vávra P, Ihnát Rudinská L, Zonča P. Quality of Life after Laparoscopic and Open Resection of Colorectal Cancer. *Dig Surg.* 2014;31(3):161-168.
3. Hensel M, Schwenk W, Bloch A, Raue W, Stracke S, Volk T, von Heymann C, Müller JM, Kox

- WJ, Spies C. The role of anesthesiology in fast track concepts in colonic surgery. *Anaesthesist*. 2006;55:80-92.
4. Carmichael JC, Keller DS, Baldini G, Bordeianou L, Weiss E, Lee L, Boutros M, McClane J, Feldman LS, Steele SR. Clinical practice guideline for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Dis Colon Rectum*. 2017;60(8):761-784 .
 5. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoefl A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: A 7day cohort study. *Lancet*. 2012;380(9847):1059-65.
 6. Pędziwiatr M, Mavrikis, Witowski J, Adamos A, Major P3, Nowakowski M, Budzyński A. Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery. *Med Oncol*. 2018;35(6):95.
 7. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg*. 2014 ;38(6):1531-41.
 8. Şimşek T, Şimşek HU, Cantürk NZ. Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Ulus Cerrahi Derg*;30(3):153-9
 9. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, Rockall TA, Young-Fadok TM, Hill AG, Soop M, de Boer HD, Urman RD, Chang GJ, Fichera A, Kessler H, Grass F, Whang EE, Fawcett WJ, Carli F, Lobo DN, Rollins KE, Balfour A, Baldini G, Riedel B, Ljungqvist O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659-695.
 10. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr*. 2013 Feb;32(1):34-44
 11. Slim K, Regimbeau JM. Increased survival might be an unexpected additional advantage of enhanced recovery after surgery programs. *J Visc Surg*. 2018 Jun;155(3):169-171

Časopis „Materia Medica” izlazi tri puta godišnje i objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine. Za publikovanje se primaju sledeće vrste radova: uvodnici (do 5 strana), originalni radovi (do 10 strana), revijalni radovi (do 12 strana), seminarski radovi (do 10 strana) prikazi slučaja (do 5 strana), pisma uredniku (do 2 strane), prikazi knjiga (do 2 strane), dopisi za rubriku u spomen - „In memoriam” (do 5 strana), istorija medicine (do 5 strana) i konferencijska saopštenja (do 5 strana). Uređivački odbor se striktno pridržava principa Dobre naučne prakse. Kada pripremaju rad za publikovanje autori moraju da se pridržavaju uputstva koje je predložio Internacionalni komitet za urednike medicinskih časopisa, a koje je publikovano na web sajtu Internacionalnog komiteta urednika medicinskih časopisa <http://www.icmje.org/>

UPUTSTVO ZA PRIPREMU RUKOPISA

Koristite Time New Roman, font 12, justify orijentaciju (Ctrl + J) i pored 1,5

1. strana

Naslov rada (do 12 reči ili 100 slovnih mesta sa proredima, pisati malim slovima poštujući pravopis o velikim slovima, ne stavljati tačku na kraju)

Prvi A. Autor¹, Drugi B. Autor², Treći C. Autor³... (puno ime i prezime sa srednjim slovom)

¹ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

² Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

³ Ustanova iz koje su autori (pun naziv)

Autor za korespondenciju

Ime Prezime, institucija, adresa, telefon, e-mail

2. strana

Apstrakt (do 250 reči, strukturiran)

Pišite ga u: originalnom naučnom članku, preglednom članku, prikazu slučajačeva, rubrici aktuelno i u rubrici seminarski radovi, a ne pišite ga u uvodnicima i pismima uredništvu

Apstrakt treba da sadrži sledeće delove

Cilj (Objective, Aims),

Metod (Methods),

Rezultate (Results)

Zaključak (Conclusion).

Ključne reči: ili kratke fraze do 10 (obavezno sa MeSH liste koja se može naći na web sajtu www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)

I SADA PONOVI TE SVE NA ENGLISKOM

3. strana

Uvod (idealno uvod je uvod do 25 rečenica na jednoj strani A4 formata)

1. **Paragraf** - 1-2 uvodne rečenice za centralnu rečenicu **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi znamo” (polje istraživanja)**. Posle centralne rečenice slede 1-2 završne rečenice za 1. paragraf ili 1-2 prelazne na sledeći paragraf. Poželjno je ovaj deo potkrepiti sa 1-2 reference, ne više od 5, a najbolje je da to budu poglavlja iz udžbenika ili revijalni radovi.

2. **Paragraf** – 1-2 uvodne rečenice ka centralnoj rečenici drugog paragrafa. **Centralna rečenica, ključna rečenica prvog paragrafa je odgovor na pitanje „Šta mi ne znamo” (problem istraživanja)**. Čitaoca upoznajete sa postojećim podacima (tuđim i sopstvenim) o problemu koji istražujete, o ograničenjima da se taj problem reši i o pitanjima na koja odgovori još nisu dati. Citirati samo one reference koje se neposredno odnose na istraživanje istog predmeta i koja su prethodila vašem istraživanju.

3. **Paragraf** - Cilj vašeg istraživanja.

Sugestije:

Ako preterate sa referencama u Uvodu izgubićete „blago” za diskusiju i opteretit ćete spisak literature (većina časopisa dozvoljava, pa i mi najviše 25-30 referenci. Prilikom prikupljanja reference neophodno je citirati reference novijeg datuma, naravno da neka stara (“kapitalna”) može naći svoje mesto. Redosled referenci koje citirate treba da sledi logičan raspored paragrafa uvoda. Prve reference su one koje se odnose na uopšteno znanje o problem i reference o istraživačkom problem. Zatim slede reference vezane za nova istraživanja - prethodna, aktuelna istraživanja i njihove limitacije

Nikada u Uvodu ne iznositi svoje rezultate

Konkretan cilj se obično navodi u jednoj rečenici (poslednjoj rečenici Uvoda) koja postavlja očekivanja zbog kojih je istraživanje započeto i zbog kojeg se rad piše. Vodite računa cilj je prva rečenica strukturiranog apstrakta i poslednja rečenica Uvoda .

4. strana

Materijal i metode

Opišite kako ste došli do rezultata (precizan dizajn studije, metoda koju ste koristili i kako ste analizirali podatke). Tačni podaci gde je studija sprovedena. Budite koncizni (ne pišete turistički vodič). Ukoliko koristite standardni metod citirajte referentnu literaturu. Sve mere koje saopštavate u poglavlju rezultati, u poglavlju metode moraju imati opisan način kao se do njih došlo. Prilikom čitanja ovog metoda, treba omogućiti čitaocima da imaju kritički uvid u vaš radi i da ponove vašu studiju baš na onaj način kako ste je vi uradili. Podnaslovi koji se koriste u poglavlju metoda kao što su: učesnici, dizajn studije, specifične metode, analiza podataka... klasično određuju njen sadržaj. Neophodno je da date detalje o odobrenju vaše studije, koje je dao etički komitet vaše institucije u kojoj je istraživanje sprovedeno. Zbog toga što su etički principi fundamentalni za dobru istraživačku praksu, mnogi časopisi ne žele da publikuju članke koji ne uključuju detalje o etičkim odobrenjima (Materia Medica je prihvatila Principe dobre naučne prakse). Čitaoci žele da znaju na koji ste način uključili ljude u vašu studiju. Stoga, izbor učesnika mora biti jasno opisan i uključujući i isključujući detalji moraju biti opisani u sitnice. Prilikom opisivanja učesnika studije, njihova privatnost mora biti poštovana. Ne smete uključiti bilo kakve identifikacione informacije o njima, u tekstu, tabelama ili fotografijama. Ako se koristi fotografija, pismeni pristanak mora biti uzet od pacijenta ili ako su deca, od njihovih roditelja. Veličinu i karakteristike uzorka, ne stavljajte u poglavlje materijal i metode nego stavite na početak poglavlje rezultati. Mnoge istraživačke studije koriste upitnike pa u poglavlju metode morate dati precizne detalje o upitniku, koje ste koristili, kako ste ga razvili, i testirali za ponovljivost. U eksperimentalnim studijama, detalji intervencija i kako su primenjeni moraju biti u potpunosti opisane.

5. Strana

Rezultati

Posle metoda, predstavlja najlakše poglavlje za pisanje. Možete koristiti interesantne kombinacije teksta, tabli i figura da odgovorite na pitanje studije u vidu jasne priče. Ovo poglavlje iz praktičnih razloga je poželjno pisati posle poglavlja metode, a pre pisanja uvoda i diskusije. Osnovno je da sopstvene rezultate učinite jasnim za čitaoca kako bi razumeli šta ste radili i dokle ste stigli. Ovo poglavlje mora voditi čitaoca kroz proces istraživanja. Dužina ovog poglavlja je određena isključivo brojem rezultata koje želite da prikazete, a ne onim što vi želite da kažete o tome. Rezultate treba prikazivati postepeno.

Prvo se prikazuju elementi deskriptivne statistike koja opisuju karakteristike uzorka studije. To je prvi paragraf poglavlja rezultati i njegov cilj je da precizno i jasno prikaže detalje vašeg uzorka. To je veoma važno, jer epidemiolozi žele da znaju kako ste definisali karakteristike vašeg uzorka, a kliničari žele da znaju koliko su učesnici u vašoj studiji slični sa njihovim pacijentima. Po završetku statističke analize podaci i rezultati se mogu prikazati na tri načina: tekstualno, tabelama i figurama.

Tekst – pojedine rezultate je bolje prikazati jednostavnim rečenicama sa podacima stavljenim u zagradu. *Primer: srednja vrednost proliferativnog potencijala za PCNA (2.20%) je veća nego srednja vrednost za Ki-67 P (1.64%) i Cyclin D1 (1.36%).*

Tabele – predstavljaju popis brojeva ili teksta u rubrikama pri čemu je svaka rubrika obeležena. Tabele pored prikazivanja podataka na pregledan način omogućavaju i ekonomično raspologanje prostorom u članku. Ne treba ih koristiti da bi se pokazao način kretanja nekih rezultata (trend) ili veza između pojedinih rezultata i to je bolje prikazati figurama (dijagramima). Na primer ukoliko želite da prikazete veličinu uzorka i odnos polova vaših ispitanika bolje je da koristite tabelu. Međutim, ukoliko želite da prikazete način na koji je pol povezan sa uzorkom populacije onda je bolje koristiti dijagrame. Legenda tabele se stavlja ispod tabele, levo orjentisana. U mnogim eksperimentalnim i opservacionim studijama je neophodno da prikazete osnovu upoređivanja studijskih grupa koje takođe definišu sposobnost generalizacije vaših rezultata. Nikada ne nazovite osnovnu karakteristiku vašeg uzorka „demografskim“ jer shodno Oksfordskom rečniku, demografija je grana antropologiju u kojoj se proučava statistika, rođenja, smrti i bolesti i stoga, to nije prikladno za ovaj kontekst. U bilo kojoj studiji, procenat, srednja vrednost i njena standardna devijacija ili medijana i njen rang su najprikladnije metode deskriptivne karakteristike i zavise od informacija koje opisuju.

Figure – prikazivanje rezultata figurama podrazumeva korišćenje dijagrama, fotografija, šema, mapa i crteža kako bi se na jasan i pregledan način prikazali rezultati dobijeni u istraživanju. Postoji više vrsta dijagrama (štapišasti dijagram (*engl. bar chart*), histogrami učestalosti (*engl. histogram*), pogačasti dijagrami (*engl. pie chart*), linijski dijagrami (*engl. line graph*), i grafikoni sa slikama (*engl. pictograph*) prilagođenih za opisivanje i prikazivanje različitih vrsta obeležja i rezultata.

Sledeći paragraf poglavlja rezultati se odnosi na opisivanje bivarijantnih analiza.

U trećem paragrafu se opisuju multivarijantne analize i to je mesto gde se završava cilj ili testiranje hipoteze, navedeno na kraju poglavlja uvod. Prilikom pisanja ovog paragrafa jedino je bitno da kažete čitaocu ono što on želi da zna. Nemojte dodavati ili uključivati bilo kakve podatke koji se udaljavaju od glavnog cilja. Podsećamo vas da rezultati i podaci nisu ista stvar, nije potrebno da ponavljate brojeve u tekstu koje ste prikazali u tabelama ili figurama. Čitaoci žele da prime poruku iz tabela ili figura i ne treba im dozvoliti da sami interpretiraju.

6. Strana

Diskusija (1/3 vašeg teksta)

Diskusija je vrlo često najslabiji deo članka. Pojedine stvari u poglavlju diskusija praktično NE SMETE uraditi:

1. ne ponavljajte činjenice iz uvoda
2. izbegavajte ponavljanje rezultata
3. ne prikazujte rezultate koje niste prikazali u poglavlju rezultati
4. ne postoji ni jedan razlog da podvlačite koliko je „sjajan“ vaš rezultat, dozvolite da čitaoci sami o tome prosude

Diskusija ne predstavlja jednostavno ponavljanje rezultata ili potvrde njihove tačnosti. Svaka diskusija iznosi ono izvan očiglednosti (*engl. beyond the evidence*). Svaki članak sadrži zaključak koji se ne nalazi u poglavlju rezultati. Takođe svaki statistički značajan nalaz nema klinički značaj.

Diskusiju bi trebalo započeti, po mogućstvu jednom rečenicom - ponavljanjem glavnog nalaza. **1. paragraf** poglavlja diskusija se jednostavno može početi: „Naša studija pokazuje...“ i izneti sažeto nalaz naše studije, po mogućstvu u jednoj rečenici.

2. paragraf - treba izneti jasno i precizno (praktično opširno) prednosti i nedostatke studije sa podjednakim naglaskom na oba elementa. Posebno treba imati na umu da će i urednici i čitaoci biti najzainteresovaniji baš za taj paragraf diskusije. Ukoliko urednik ili čitalac otkriju nedostatke u vašoj studiji, a vi ih niste opisali izgubiće poverenje u vašu studiju, jer praktično se postavlja pitanje: „Koliko je snaga vaše studije ako vi niste uočili nedostatak?“

3. paragraf se odnosi na studiju koja je izvedena. Neophodno je izneti doprinos studije. Ne treba iznositi da li je i u kojoj meri bolja od prethodnih studija na osnovu kvaliteta ili nedostataka koje ste izneli u prethodnom paragrafu, nego treba prednosti i nedostatke sopstvene studije uporediti sa prednostima i nedostacima drugih studija. Vrlo je važno da naglasite zašto ste vi dobili drugačije rezultate od ostalih ukoliko ste ih dobili. Pažnja! U ovom trenutku postoji opasnost da uđete u sferu špekulacija. Ukoliko ne znate zašto se vaši rezultati razlikuju od drugih iznesite to i ne pretendujte da su vaši ispravni, a tuđi pogrešni.