

IZVJEŠTAJ O OCJENI URAĐENE DOKTORSKE TEZE

Na osnovu člana 149. Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni glasnik Republike Srpske", broj: 73/10, 104/11 i 84/12) i člana 54. Statuta Univerziteta u Banjoj Luci, Nastavno-naučno vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 26.03.2013 godine, donijelo je prijedlog odluke (broj: 18-3-199/2013) o imenovanju komisije za ocjenu izrađene doktorske disertacije mr sc. Nedima Solakovića, dr med. pod nazivom "PRIMJENA IZOTONE, HIPERTONE I HIPERTONO-HIPERONKOTSKE PREHIDRACIJE U PREVENCIJI HIPOTENZIJE U SPINALNOJ ANESTEZIJI" u sastavu:

1. Dr Mirsada Prašo, redovni profesor, uža naučna oblast Anesteziologija, Medicinski fakultet u Tuzli, predsjednik;
2. Dr Darko Golić, docent, uža naučna oblast Patološka fiziologija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, mentor;
3. Dr Predrag Grubor, redovni profesor, uža naučna oblast Hirurgija, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, član.

Imenovana komisija podnosi Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci sljedeći izvještaj.

1. UVODNI DIO OCJENE DOKTORSKE TEZE

Doktorska disertacija mr sc. Nedima Solakovića, dr med. napisana je na ukupno sto pedeset i tri stranice. U skladu sa metodologijom pisanja naučno-istraživačkih radova, disertacija je podijeljena na 8 poglavlja: Uvod, Cilj, Radna hipoteza, Ispitanici i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak i Literatura.

Doktorska disertacija sadrži 140 referenci koje su citirane u tekstu, 1 sliku, 130 tabele, i 17 grafikona.

2. UVOD I PREGLED LITERATURE

Tema disertacije odnosi se na istraživanje efikasnosti izotoničnih, hipertoničnih i hipertono-hipertonkotskih rastvora u prevenciji nastanka hipotenzije kod spinalne anestezije. Ciljevi disertacije su jasno predstavljeni:

1. Utvrditi i uporediti efikasnost u prevenciji spinalne hipotenzije rastvora Ringer laktata, 7,5% NaCl i 10% HES u 7,5% NaCl datim u ekvivalentnim dozama,
2. Ispitati stepen sniženja arterijskog pritiska u odnosu na preanestetičke vrijednosti i broj hipotenzivnih kriza,
3. Ispitati i uporediti promjene koje nastaju u elektrolitnom i acidobaznom statusu nakon ordiniranja infuzionih rastvora.

Spinalna anestezija (SA) predstavlja privremeni, reverzibilni prekid nervne transmisije izazvan injekcijom lokalnog anestetika u cerebrospinalni likvor. Hipotenzija je najčešća komplikacija SA. Uobičajen i opšteprihvaćen način atenuacije hipotenzije je preanestetička ekspanzija cirkulišućeg volumena infuzijom izotoničnog rastvora Ringer Laktata. Zbog farmakokinetičkih osobina, očekivani efekat Ringer laktata i pored velikih doza veoma često izostaje, a pacijente sa slabom srčanom rezervom može dovesti u stanje srčanog popuštanja.

Zbog toga se u ovom istraživanju prehidracija Ringer laktatom upoređuje sa malim volumenima hipertonog rastvora-7,5% NaCl i hipertono-hiperonkotskog rastvora- 10% HES u 7,5% NaCl.

3. ISPITANICI I METODE RADA

Poglavlje Doktorske disertacije *ispitanici i metode* obuhvata 4 stranice teksta priloženog rada.

Randomizirana, kontrolisana, prospektivna studija u kojoj se upoređuju tri grupe po trideset pacijenata. Prva grupa pacijenata prima u svrhu profilaktičke prehidracije Ringer laktat u dozi 15 ml/kg/tt, druga grupa prima 1,6 ml 7,5% NaCl ml/kg/tt, a treća grupa 1,6 ml/kg/tt fiksne kombinacije 7,5 NaCl i 10% Hidroksietilstarch. Odabir pacijenata u jednu od grupa vršio se kompjuterskom randomizacijom.

Učesnici u studiji su pacijenti koji su podvrgnuti elektivnom operativnom zahvatu u Kantonalnoj bolnici u Bihaću u periodu od 01.11.2011. do 31.05.2012. godine. Operativni zahvati su bili iz područja ortopedije, plastične i vaskularne hirurgije. Kriteriji za neuključivanje u istraživanje su: tjelesna težina $50 \text{ kg} <$ ili > 110 kilograma, životna dob $25 <$ ili > 75 godina, zdravstveno stanje pacijenta koje odgovara grupi ASA 3 i više po klasifikaciji Američkog udruženja anesteziologa, pacijenti na antihipertenzivnoj i terapiji diureticima, terapija alfa i beta blokatorima i operativni zahvati gdje se očekuje gubitak krvi veći od 250 ml. Kriteriji za isključivanje su neuspjela spinalna anestezija i konverzija u opštu anesteziju i i neočekivani intraoperativni gubitak krvi veći od 250 ml.

U premedikaciji, 30 minuta prije izvođenja anestezije, pacijenti primaju midazolam u dozi 0,05 mg/kg/tt intramuskularno. U sobi za pripremu pacijentima se plasiraju dvije intravenske kanile debljine 16 G. Nakon toga, se započinje sa monitoringom cirkulacije kojim se vrše bazalna mjerenja. Monitorira se arterijski pritisak, puls, saturacija hemoglobina kisikom, trokanalni EKG sa praćenjem ST spojnice, te frekvenca disanja. Uzima se uzorak krvi iz periferne vene za biohemijske nalaze, te uzorak kapilarne krvi za određivanje acidobaznog statusa.

Pacijentima se potom u toku 20 minuta ordinira Ringer laktata (15 ml/kg/tt) prvoj grupi, 7,5%NaCl (1,6 ml/kg/tt) HS- drugoj grupi i 7,5% NaCl u 10% HES (1,6 ml/kg/tt) HHS-trećoj grupi. Svi pacijenti primaju jednaku količinu natrijuma (2 mmol/kg).

Odmah nakon prehidracije izvodi se lumbalna punkcija u sjedećem položaju u interspinoznom prostoru L3-L4, iglom promjera 25G. Injicira se 1,5 ml 4% hiperbaričnog mepivacaina sa 8,5% glukozom i 25mcg Fentanyl-a. Nakon indukcije bloka hemodinamski parametri se prate na tri minuta prvih 15 minuta, a nakon toga na 5 minuta do kraja operativnog zahvata. Tokom anestezije u slučaju smanjenja srednjeg arterijskog pritiska za više od 25%, pacijentu je ordiniran metaraminol u dozi od 0,5 mg.

Uzorci krvi za biohemijske analize i acido-bazni status su praćeni prije prehidracije, nakon 15 minuta po završenoj prehidraciji, zatim jedan i tri sata nakon prehidracije.

Za statističku analizu rezultata rada korišteni su adekvatni statistički testovi, a rezultati jasno koncipirani i prikazani.

4. REZULTATI I NAUČNI DOPRINOS ISTRAŽIVANJA

Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički. Deskriptivni podaci o pacijentima prikazani su na tabelama 10-13 i grafikonima 1-4. Rezultati su grupisani u sledeće reprezentativne cjeline: sistolni, srednji i dijastolni arterijski pritisak, frekvenca pulsa, epizode hipotenzije, vrijednosti natrijuma u serumu, vrijednosti kalijuma u serumu, vrijednosti hlorida u serumu, osmolarnost seruma, pH krvi, vrijednosti bikarbonata u serumu, vrijednosti baznog ekscesa (BE), anionske praznine (AG), analiza postoperativne nauzeje i povraćanja (PONV) i analiza bola.

Diskusija rezultata je sadržana na 18 stranica rada. Razvijala se u više pravaca, a pojedina po autoru manje prepoznatljiva rješenja dodatno su pojašnjena primjerima iz literature. Na početku diskusije autor ističe da je i pored zvaničnih smjerica za prevenciju hipotenzije kod spinalne anestezije ordiniranjem 15 ml/kg/tt Ringer laktata, hipotenzija još uvijek relativno česta komplikacija. Osim toga, ordiniranje ovalike količine Ringer laktata kod pacijenata sa oslabljenom srčanom pumpom može dovesti do nastanka akutnog srčanog popuštanja.

U ovoj studiji kao osnovni kriterij cirkulatorne nestabilnosti korištena je hipotenzivna epizoda, tj. sniženje srednjeg arterijskog pritiska (MAP) za jednako ili više od 25 % preanestetičke vrijednosti u trajanju od pet minuta i duže. U Ringer laktat grupi MAP pada u prvih 35 minuta, a nakon toga postepeno raste, iako statistički značajno niža vrijednost perzistira do 60 minuta. U HS grupi postoji konstantan pad MAP do 25 minute, nakon toga se postepeno povećava, sa statistički značajnim sniženjem u intervalu 9-50 minute. HHS grupa pokazuje pad do 20 minute, nakon toga dolazi do porasta, a statistički značajno smanjenje MAP postoji u periodu od 9- 55 minuta. Hipotenzivne epizode su se javile kod 40% pacijenata sa prehidracijom RL. Postoji statistički značajna razlika između RL sa jedne strane i HS i HHS sa druge strane ($p < 0,015$, odnosno $p < 0,019$).

U sve tri grupe dolazi do usporenja srčane frekvencije bez statističkog značaja.

Vrijednost natrijuma u RL grupi je bila stabilna. U HS grupi koncentracija natrija u naglo raste u prvih 15 minuta, nakon čega postupno pada, ali i nakon 180 minuta nivo natrijuma ostaje viši nego inicijalni. Sve promjene su statistički značajne. U HHS grupi također dolazi do značajnog porasta koncentracije natrijuma u serumu, ali je porast manji nego u HS grupi. Autor ističe da maksimalne vrijednosti natrijuma nisu prelazile 150,8 mmol/l i dovodile do hiperosmolarnosti i ćelijske dehidracije.

Vrijednosti kalijuma u serumu nisu bile statistički značajne ni u jednoj grupi.

Od aniona praćen je hloridni jon. Najstabilnija koncentracija bila je u RL grupi. U HS i HHS grupi dolazi do značajnog povećanja hlorida unutar 15 minuta, a vrijednosti hlorida ostaju povišene i nakon 180 minuta.

U analizi acidobaznog statusa u RL grupi dolazi do sniženja pH unutar prvih 15 minuta, ali se vrijednosti kreću unutar neutralnog. U HS i HHS grupi dolazi do pada pH krvi i razvoja metaboličke hiperhloremijske acidoze kao posledice suprafizioloških koncentracija jona hlorida u infuzionim otopinama.

Koncentracija bikarbonata u RL grupi se nije mijenjala. U HS i HHS grupi dolazi do značajnog pada bikarbonata. Anionska rupa (AG) predstavlja količinu neidentifikovanih aniona. Statistički nije bilo značajne promjene AG ni u jednoj grupi.

Neželjenji efekti zapaženi u ovoj studiji bili su: mučnima i povraćanje, nelagoda u prsima, bol na mjestu infuzije i paroksizmalna supraventrikularna tahikardija.

Nije bilo statistički značajne razlike u sve tri grupe u incidenci PONV.

Bol na mjestu infundovanja bio je češći u HS i HHS grupi zbog hiperosmolarnosti rastvora.

SA je jedna od najčešćih anestezioloških tehnika koja je indikovana kod operacija u maloj karlici i donjim ekstremitetima. Potencijalno najopasnija komplikacija je hipotenzija zbog paralize simpatikusa. Sadašnji važeći anesteziološki protokoli preporučuju upotrebu prehidracije RL u dozi 15 ml/kg/tt. Međutim, i pored prehidracije veoma često se intraoperativno javlja hipotenzija.

Korištenje hipertoničnih rastvora u prevenciji hipotenzije kod SA do sada se bavilo malo istraživača. Po podacima dobijenim iz Nacionalne medicinske biblioteke u Vašingtonu do sada je indeksirano 6 radova, koji se bave upotrebom HS u prevenciji hipotenzije kod SA. Iz pretraživanja svih pristupačnih baza podataka nije identificiran niti jedan rad u kojem je primjenjen HHS.

Dobijeni rezultati ovog istraživanja odgovoriće na pitanje da li upotreba hipertoničnog HS i HHS ima mjesta u prevenciji hipotenzije kod SA.

5. ZAKLJUČAK I PRIJEDLOG KOMISIJE

Predočena analiza doktorske disertacije Mr sc. Nedima Solakovića, dr med. govori u prilog da su svi zahtijevani kriterijumi ispunjeni, kao i da je u skladu sa obrazloženjem koje je dato u prijavi teze rada. Rad je jasno koncipiran, sažet i eksplicitan. Naučni doprinos i originalnost ovog rada ne proističe samo iz činjenice objašnjenja učestalosti hipotenzije kod spinalne anestezije, već i upotrebi izotoničnih i hipertoničnih rastvora u prehidraciji kao profilaktičkoj metodi za nastanak hipotenzije. Po prvi put u svijetu kao sredstvo u prehidraciji korištena je kombinacija hipertoničnog rastvora

NaCl u koloidnom rastvoru. Doktorska disertacija nema nedostataka koji bi uticali na njenu konačnu vrijednost.

Disertacija doktora medicine Mr sc. Nedima Solakovića, pod nazivom "PRIMJENA IZOTONE, HIPERTONE I HIPERTONO-HIPERONKOTSKE PREHIDRACIJE U PREVENCIJI HIPOTENZIJE U SPINALNOJ ANESTEZIJI" je originalno naučno ostvarenje, te predstavlja veliki istraživački doprinos u svakodnevnoj kliničkoj praksi anesteziologa. Pomenuti rad predstavlja odličnu polaznu osnovu svim onim koji svoje istraživačke aspiracije žele usmjeriti na daljno ispitivanje spinalne anestezije i njenih komplikacija. Na osnovu iznesenog članovi Komisije su mišljenja da su svi uslovi Zakona o Univerzitetu Republike Srpske ispunjeni, te jednoglasno predlažu Nastavno-naučnom vijeću Medicinskog fakulteta u Banjoj Luci da se prihvati ovaj izvještaj i odobri javna odbrana doktorske disertacije Dr Nedima Solakovića.

U Banjoj Luci, april 2013. Godine

