

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Изборног већа**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-9271/3-3 од 15.12.2010. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Миливоја Достића, под називом:

**„Анализа фактора ризика за настанак аритмија током опште анестезије ”**

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација
- 2. проф. др Весна Бумбаширевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија
- 3. доц. др Марко Фолић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација.

**2.1 Кратка биографија кандидата**

**Миливоје Достић** је рођен 14.11.1955. године у Фочи. Завршио је средњу медицинску школу у Фочи, а Медицински факултет у Београду 1981. године са просечном оценом 8.46. Специјализацију из Анестезиологије и реаниматологије завршио је на Војномедицинској академији 1989. године, са одличним успехом. Од 1985. године до данас ради у Служби за анестезиологију и реаниматологију болнице у Фочи. Звање примаријус је добио 1988. године од Министарства здравља Републике Српске. Од 2005. године је и асистент на Медицинском факултету у Фочи, Универзитет Источног Сарајева. Студент је 3. године докторских студија на Медицинском факултету у Крагујевцу.

**2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе**

**Наслов:** „Анализа фактора ризика за настанак аритмија током опште анестезије ”

**Предмет:** Ова докторска теза представља проспективну студију случај-контрола која се бави анализом фактора ризика за настанак аритмија код пацијената током опште

анестезије. Случајеви су пацијенти у општој анестезији који имају периоперативно верификоване аритмије а контролна група су пацијенти који периоперативно немају аритмије. Студија ће испитати разлике у карактеристикама болесника ових двају група, и идентификовати оне карактеристике (факторе) који доприносе појави аритмија.

#### **Хипотезе:**

- Нема значајне везе између клиничких и лабораторијских карактеристика пацијената и појаве периоперативних аритмија
- Нема значајне везе између клиничких и лабораторијских карактеристика пацијената и појединих врста периоперативних аритмија

### **2.3 Подобност кандидата**

Кандидат је објавио најмање један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Достих М, Ђорђевић-Марић С, Чанчар К. Искуства у примјени блока брахијалног плексуса у Клиничком центру Србиње. *Scripta Medica* 2003; 34(2): 71-74. (Часопис има рецензије, није категорисан)

### **2.4. Преглед стања у подручју истраживања**

Савремена анестезиолошка пракса се суочава са порастом броја болесника који треба да се подвргну одређеним оперативним захватима у општој анестезији а имају повећан ризик од периоперативних компликација. Током периоперативног периода до компликација чешће долази код болесника који су старијег животног доба или болују од хипертензије, исхемијске болести срца и других кардиоваскуларних обољења, респираторних обољења, гојазности, дијабетеса и цереброваскуларне болести. Међу чешће периоперативне компликације код пацијената у општој анестезији спадају поремећаји срчаног ритма и спровођења, заједно са осталим кардијалним компликацијама. Сусрећемо читав спектар поремећаја ритма, од најлакших и најнедужнијих аритмија, које ипак могу бити субјективно неугодне и забрињавати пацијента, до најтежих које суперпониране са озбиљном срчаном болешћу могу довести пацијента до ивице понора. Аритмије карактерише богатство облика и механизма настанка, те је њихово клиничко значење велико. Оне су свакодневна појава не само у кардиолошким установама и амбулантама породичног доктора него и у операционим салама и јединицама интензивног лијечења. Аритмије се дефинишу као „абнормалности срчаних фреквенција које могу бити смртоносне (изненадна срчана смрт) или симптоматске (синкопа, вртоглавица или палпитације) или асимптоматске“. Срчане аритмије су најучесталији периоперативни кардиоваскуларни поремећај код пацијената који пролазе кроз некардијалну и кардијалну хирургију. Јављају се у 70,2% пацијената код пацијената подвргнутих општој анестезији за различите хируршке процедуре

Ћелије спроводног система срца, а у патолошким условима све ћелије срца, могу спонтано стварати електричне импулсе („надражаје“). Ту способност називамо аутоматизам. У физиолошким условима аутоматизам је најбржи у синоатријалном

(СА) чвору и зато је он предводник („pacemaker“) срца, затим у АВ чвору па у ћелијама Хис-Пуркињеовог система („хијерархијска организација“). Деполаризацију у ћелијама СА и АВ чвора, за разлику од мишићних ћелија срца („ћелије брзог одговора“), носе јони калцијума ( $\text{Ca}^{++}$ ) који спорије улазе у ћелију („ћелије спорог одговора“). Фаза 4 акционог потенцијала одговорна је за спонтану дијастолну деполаризацију и узлазног је облика на чему почива својство аутоматизма у спроводном систему срца. На стрмот (нагиб) фазе 4 увелико утиче симпатикус, који повећава нагиб и фреквенцију, као и парасимпатикус (вагус) који дјелује у супротном правцу. Данас је добро објашњена подлога настанка срчаних аритмија путем многобројних електрофизиолошких испитивања (микроелектроде које улазе у ћелију и помоћу којих се мјере електрични потенцијали у ћелији и изван ње). Кључна улога у физиолошким и патолошким догађајима припада ћелијској мембрани која дијели екстраћелијски од интраћелијског миљеа и тако настаје хемијски и електрични градијент при чему је најважнији фактор јон калијум ( $\text{K}^{+}$ ) који најлакше пролази кроз ћелијску мембрану. Одавно се аритмије класификују у двије велике групе: поремећаји стварања и провођења импулса чији механизам настајања је једноставан – импулс се не ствара на вријеме или се споро проводи и ектопичне аритмије неупоредиво сложенијег механизма настајања и електрокардиографских облика. Механизам настанка „ектопичних“ поремећаја ритма је тројак: аутоматизам (убрзани нормални аутоматизам и патолошки аутоматизам), тригерирана активност (рани и касни постпотенцијали) и кружење импулса (повратни, реципрочни „reentry“ механизам). У поремећаје стварања и провођења импулса спадају синусна брадикардија, синоаурикуларни и атриовентрикуларни блокови, а у ектопичне аритмије спадају екстрасистоле, парови и салве екстрасистола, пароксизмалне тахикардије, ундулација и фибрилација атрија и вентрикула. Периоперативне срчане аритмије су честа појава у некардијалној хирургији и ако етиолошки фактор није отклоњен могу изазвати негативне срчане догађаје. Историја аритмија је значајан фактор ризика за кардијалне компликације у периоперативном периоду при чему долази до значајног повећања морбидитета и морталитета код пацијената у општој анестезији.

Многобројни фактори могу допринијети настанку аритмија: хиповолемија, хипоксија, хипо/хиперкалемија, хипомагнезимија, хипокалцемија, хипотермија, хипогликемија, ацидоза, механички иританси (централни венски катетер, механичка вентилација...), срчана исхемија, плитка анестезија/бол, токсини/лијекови, тампонада перикарда, пнеумоторакс, тромбоза (коронарна или плућна), траума, хируршки узроци (тракције цријева и перитонеума, окулокардијални рефлекс, неурохируршки узроци...). Ови фактори могу се грубо подијелити у неколико група: фактори од стране пацијента, анестезиолошки фактори и хируршки фактори. Фактори од стране пацијента су: претходна срчана обољења (пацијенти са претходним срчаним обољењима имају много већу инциденцу аритмија од пацијената без срчаних обољења), болести централног нервног система (пацијенти са интракранијалним обољењима, нарочито субарахноидалном хеморагијом могу често показати ЕКГ абнормалности као што су промјене „QT“ интервала, развој „Q“ таласа, промјене СТ сегмента и појава У таласа), добна старост (многе аритмије се чешће јављају код пацијената старије животне доби, као што је атријална фибрилација гдје повреде симпатовагалних влакана плексуса кардијакуса током хирургије и претходне електричне промјене у атријима предиспонирају њеној појави). Анестезиолошки фактори су: трахеална интубација

(један од најчешћих узрока аритмија током индукције као и током интраоперативног периода и врло је често повезана са хемодинамском нестабилношћу), општи анестетици (лијекови употребљени за индукцију, одржавање и поништавање опште анестезије нису примарно аритмогени, али аритмије могу настати због различитих тригерираних агената и клиничких ситуација генерисаних хиперкатехоламинемијом као што је плитка анестезија са хипертензијом и тахикардијом, хиповолемија, хиперкарбија, егзогени адреналин и аминофилин), локална анестезија (регионална анестезија-нарочито епидурална која изазива регионалну блокаду неуроаксиса и може бити повезана са фармаколошком симпатектомијом, доводећи до доминације парасимпатикуса и узрокујући брадикардије које могу бити од благих до веома тешких облика), електролитни и ацидобазни поремећаји (хипо/хиперкалемија могу изазвати аритмије, док хиперкарбија и хипоксемија производе аритмије кружним механизмом или алтернативном фазом деполаризације спроводног система срца), ЦВК (при канулацији централне вене због притиска прстима и рефлексне стимулације синуса каротикуса или инсерције ЦВК у десни атриј могу довести до настанка аритмија). Хируршки фактори су: кардијална хирургија (хируршке манипулације као што су повлачење срца током рада на срцу које ради, канулација вена или стављање шавова на срцу могу изазвати аритмије; оне се могу појавити након скидања аортне клеме када се миокард опоравља од исхемијског инzulта и враћа у синусни ритам), и некардијална хирургија (вагална стимулација због тракције перитонеума или директни притисак на нерв вагус у току хирургије каротида може изазвати брадикардију, АВ блокове или чак асистолију). Дентална хирургија такође изазива дубоку стимулацију симпатикуса и парасимпатикуса). Ови фактори ризика, самостално или у интеракцији често могу довести до аритмија током опште анестезије. Интраоперативни мониторинг аритмија је веома користан начин за осигурање и побољшање високих стандарда сигурности у анестезији. ЕКГ је први и најчешће примијењивани мониторинг за детекцију аритмија у операционим салама и ЈИЛ-а (46%), потом кривуља пулсне оксиметрије (34%), неинвазивно мјерење крвног притиска (12%) и капнометрија (4%). Предложена стратегију корективних мјера у превенцији настанка периоперативних аритмија чини квалитетна едукација анестезиолога, водичи добре клиничке праксе, додатни тренинзи особља, побољшање надзора, побољшање комуникације и повећање броја особља.

## **2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области**

**Циљеви.** Ова докторска теза има следеће циљеве:

1. Утврдити факторе ризика који су самостално или у интеракцији повезани са аритмијама у периоперативном периоду
2. Утврдити факторе ризика који су самостално или у интеракцији повезани са појединим врстама аритмија у периоперативном периоду
3. Утврдити јачину везе између фактора ризика и аритмија у периоперативном периоду

**Значај.** Резултати ове студије имаће практични значај за анестезиологе јер им могу помоћи да креирају стратегију корективних мјера у превенцији периоперативних

аритмија, да утичу на смањење морбидитета и морталитета и повећају сигурност опште анестезије. Стратегија превентивних мјера подразумјева квалитетну едукацију анестезиолога, водиче добре клиничке праксе, додатни тренинг особља, повећање надзора и комуникације као и повећање броја особља. Поменуте мере ће добити боље утемељење са резултатима ове докторске тезе.

## 2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Срчане аритмије се дефинишу као абнормалности срчаног ритма које могу бити смртоносне (изненадна срчана смрт), симптоматске (синкопа, вртоглавица или палпитације) или асимптоматске. Оне су један од неколико значајних предиктора за тешке кардиоваскуларне исходе и важан су узрок повећања морбидитета и морталитета у периперативном периоду. Током анестезије срчане аритмије су честе и готово бенигне с учесталашћу од 60-90% али могу бити и фаталне. Инциденца периоперативних аритмија варира од 16,3% - 61,7% код пацијената са повременим ЕКГ мониторингом до 89% са континуираним Холтер мониторингом код пацијената у некардијалној хирургији, док код пацијената подвргнутих кардијалној хирургији инциденца аритмија је већа од 90%. Највише аритмија се догоди интраоперативно (94,7%) а најчешћи доприносиоци фактор је људски фактор (72,4%) гдје предњачи недостатак искуства. Постоји већи број фактора који могу самостално или у интеракцији допринијети појави аритмија и они се грубо могу подијелити у неколико група: фактори везани за пацијента, анестезиолошки фактори и хируршки фактори. Мада је велики број студија до сада испитивао повезаност ових фактора са периоперативним аритмијама, њихови резултати су у многоме противречни и тешко је одредити релативни значај појединих фактора. Такође, релативно оскудно је истраживан утицај интеракције појединих фактора на периоперативне аритмије.

## 2.7 Методе истраживања

Истраживање представља проспективну студију Случај контрола (Case Control Study) која се бави анализом фактора ризика за настанак аритмија код пацијената током опште анестезије.

### 1. ИСПИТАНИЦИ

1.1. Испитивање је извршено на групи пацијената који су били подвргнути елективним хируршким захватима у општој анестезији. Према АСА класификацији (**ASA - American Society of Anesthesiologists**) и општем стању пацијената, у студију су уврштени само пацијенти који припадају ASA I и II (ASA I – здрав пацијент, који нема органских, биохемијских и психичких поремећаја и ASA II – лак или умјерен системски поремећај изазван стањем које мора хируршки да се лијечи или са неким другим патолошким процесом).

1.2. Испитаници су различитог узраста, различите полне структуре и различитог нивоа образовања.

1.3. Одређивање величине групе

Величину групе одређујемо на основу:

1. вјероватноће грешке типа 1 ( $\alpha = 0,05$ )

2. снага студије 0,8 а вјероватноћа грешке типа 2 ( $\beta = 0,2$ )

3. однос броја испитаника по групама 1:2 у корист контрола

4. очекивана разлика у учесталости преоперативних аритмија као једног од главних фактора ризика од 23% (П1 – за групу случајева 0,43 а П2 – за контроле 0,20).

Према програму **G\*Power 3.1.2** на основу претходних параметара за снагу студије од 0,8 потребно је 49 пацијената у групи случајева и 98 пацијената у групи контрола.

1.4. Случајеви су пацијенти у општој анестезији који имају преоперативно верификоване аритмије а контролна група су пацијенти који преоперативно немају аритмије. Контролна група треба да буде изабрана од осталих пацијената који су без аритмија али који су према добној старости, полној структури и тежини болести слични са случајевима. Може бити и већи број Случај контрола студија (нпр. пацијенти са претходним кардиолошким обољењем и пацијенти без претходног кардиолошког обољења...).

#### 1.5. Избор испитаника

У студију су били укључени сви пацијенти који су били подвргнути неком оперативном захвату у општој анестезији током једне године (децембар 2009 – децембар 2010.) у КЦ И. Сарајево, Клинике и болничке службе Фоча са напријед наведеним карактеристикама. То су пацијенти старији од 18 година, а од особа женског пола оне које нису гравидне.

### 2. ИЗВОЂЕЊЕ СТУДИЈЕ

#### 2.1. Преоперативна припрема

2.1.1. Сви оперативни захвати су елективни и пацијенти су се припремали за хируршку интервенцију по стандардузованој шеми. У преоперативној евалуацији испитаника кориштене су следеће препоруке и смјернице: American College of Cardiology/American Heart Association – ACC/AHA Preoperative Cardiac Risk Assessment iz 2002.god.; Lee's Revised Cardiac Risk Index iz 2007.god. ; Detsky's Modified Cardiac Risk Index; Cardiac Risk Index in Noncardiac Surgery (Goldman et al.); Goldman's Cardiac Risk Index iz 2004.; Eagle's Cardiac Risk Assessment iz 2002., Preoperative Cardiovascular Evaluation Aka: Perioperative Cardiovascular Risk i ACP Preoperative Cardiac Risk Assessment.

2.1.2. Преоперативни анестезиолошки преглед подразумијева:

а) детаљну анамнезу испитаника

б) физикални преглед испитаника

в) увид у медицинску документацију

г) лабораторијске анализе (седиментација, комплетна крвна

слика, вриједности гликемије, уреа, креатинин у серуму, минералограм – Na, K, Ca, Mg, P, срчани биомаркер ЦКМБ, триглицериди, холестерол, ЦРП, фибриноген, АЛТ, АСТ, ЛДХ).

д) радиографске анализе (нативна радиографија плућа и срца)

е) процјена кардиолошког статуса на основу препорука **Lee's Revised**

**Cardiac Risk Index 2007.** који детерминише 6 независних предиктора:

1. Високоризични оперативни захвати (интраабдоминалне, интраторакалне и васкуларне супраингвиналне процедуре); 2. Ишемијска болест срца (историја МИ, ангина, позитиван тест оптерећења, терапија нитратима и појава Q зупца на ЕКГ); 3. Историја конгестивне срчане инсуфицијенције; 4. Историја цереброваскуларне болести (транзиторни исхемички атак, мождани удар); 5. Инсулин зависни тип дијабетеса и 6. Креатинин у серуму чије су преоперативне вриједности  $> 2,0$  мг/дл

ж) процјену пулмоналног статуса на основу **Smetana's Preoperative Pulmonary Evaluation 1999.** представља детаљна анамнеза, физикални преглед, историја нетолеранције вјежби, хронични кашаљ, необјашњива диспнеја и евентуални тестови плућне функције:  $FEV_1, FVC < 70\%$  и однос  $FVC/FEV_1 < 65\%$ )

з) процјена општег здравственог стања

2.1.3. Упознавање пацијента са врстом оперативног захвата, техником опште анестезије, постоперативним током и могућим нежељеним догађајима.

2.1.4. Стандардизована премедикација: 45 – 60 минута прије оперативног захвата сви испитаници су примили Мидазолом 0,08 мг/кг ТТ и.м. да се изазове анксиолитичко и седативно дјеловање, а на операционом столу ординирају Атропин 0,5 мг и.в. Премедикација је веома важна у периоперативном периоду да би се избјегла симпатoadренергичка контрарегулација.

## 2.2. Анестезија и мониторинг аритмија

### 2.2.1. Анестезија

Стандардизована, балансирана општа анестезија (контролисана механичка вентилација – IPPV, изводила се на апаратима за анестезију тип Sull 808 V, Fabius Tiro Drager, Datex Ohmeda i Safer 100 АКА) уз мјешавину кисеоника ( $O_2$ ) и азот оксидула ( $N_2O$ ) у односу 3:6 л у корист азот оксидула. За индукцију у општу анестезију кориштени су следећи интравенски анестетици: Тиопентон натријум у дози од 3-5 мг/кг ТТ и Пропафен у дози од 2-3 мг/кг ТТ. Од мишићних релаксана кориштени су Суксаметонијум 1-1,5 мг/кг ТТ за индукцију и Панкуронијум бромид 0,05 мг/кг ТТ за одржавање неуромишићног блока. Као аналгетик у периоперативном периоду кориштен је Фентанил у дози од 0,05 мг/кг ТТ. За уклањање неуромишићног блока по завршетку оперативног захвата кориштени су Неостигмин и Атропин у односу 2,5 мг:1 мг у корист Неостигмина.

### 2.2.2. Мониторинг

Основни мониторинг током периоперативног периода подразумјева: аутоматско периодично праћење крвног притиска (сistolни, дијастолни и средњи), праћење срчане фреквенце, континуирани ЕКГ мониторинг (монитори Lifescope 8 Nihon-Kodhen, Datae Ohmeda), пулсна оксиметрија ( $SpO_2$ ). Да би наше резултате могли да упоредимо са резултатима других истраживања под хипертензијом сматрамо вриједности систолног крвног притиска изнад 160 ммХг или дијастолног изнад 95 ммХг, који није био узрокован болем, хипоксемијом, хипокапнијом, дрхтањем или ексцитацијом, а под хипотензијом посразумјевамо смањење крвног притиска за 20% од почетних вриједности које није било последица хиповолемије, примјене анестетика или њуховог продуженог дјеловања. Вриједности срчане фреквенције су од 60-80 (100) о/мин. под условом да нису узроковане наведеним разлозима. Континуирани ЕКГ као први и најважнији мониторинг аритмија верификован је (снимљен) на траци непосредно прије индукције у општу анестезију, непосредно након ендотрахеалне интубације, 5 мин. након хируршке инцизије, а потом сваких 15 мин. све до завршетка оперативног захвата и непосредно након екстубације.

### 2.2.3. Аритмије

У картон пацијента уписивани су подаци о врстама поремећаја срчаног ритма, времену појављивања, трајању, етиологији, терапији (врста антиаритмика, доза, вријеме ординирања, ефекат антиаритмика и да ли су давани други лијекови) и исходу

аритмија. Дат је преглед најчешћих поремећаја срчаног ритма са ЕКГ карактеристикама.

2.2.3.1. ТАХИАРИТМИЈЕ – дефиниција за потребе ове студије

2.2.3.1.1. Тахикардије уског QRS комплекса

а) Суправентрикуларне екстрасистоле - ЕКГ знаци: рани П талас различите морфологије од синусног П таласа

б) Синусна тахикардија – ЕКГ знаци:  $f > 100-140$  о/мин.

в) Пароксизмална суправентрикуларна тахикардија (ПСВТ) АВ нодална кружна тахикардија – ЕКГ знаци:  $f > 140-220$  о/мин, нема П таласа /скривен у QRS комплексу

г) Лепршање атрија – ЕКГ знаци: П таласи правилни зупци пиле,  $f$  атрија 250-350 о/мин.,  $f$  вентрикула  $\frac{1}{2}$  фреквенције атрија

д) Треперење атрија – ЕКГ знаци: многобројни таласићи префвенције од 350-600 о/мин.

2.2.3.1.2. Тахикардије широког QRS комплекса: QRS  $> 0,12$  сек. а исходиште испод АВ чвора

а) Вентрикуларне екстрасистоле (ВЕС) – ЕКГ знаци: широк бизаран QRS комплекс  $> 0,14$  сек.

б) Синдром преексцитације (ВПВ синдром) – ЕКГ знаци: PQ  $< 0,12$  сек., делта талас – полагаан успон QRS комплекса са широким QRS комплексом

в) Вентрикуларна тахикардија (ВТ) – ЕКГ знаци: широк QRS комплекс, правилног ритма,  $f > 100$  о/мин, наглог настанка

г) Фибрилација вентрикула (ВФ) – ЕКГ знаци: низ неправилних и брзих, већих или мањих осцилације које су нагло замијениле дотадашњи ритам

2.2.3.2. БРАДИАРИТМИЈЕ – дефиниција за потребе ове студије

2.2.3.2.1. Синусна брадикардија – ЕКГ знаци:  $f < 60$  о/мин. у будном стању или  $f < 50$  о/мин., PQ интервал лагано продужен

2.2.3.2.2. Сметње АВ провођења

А) АВ блок првог степена – ЕКГ знаци: PQ  $> 0,20$  сек.

Б) АВ блок другог степена

а) Венкебахова периода (Wenckebach periode) – ЕКГ знаци: PQ интервал све дужи и на крају изостаје QRS комплекс

б) Мобиц 2 (Mobitz II) – ЕКГ знаци: након неколико регуларних контракција 1 или 2 вентрикуларна комплекса изостају, често по неком кључу, PQ интервал нормалан

в) АВ блок трећег степена (комплетан блок) – ЕКГ знаци: атрији раде својим а вентрикули својим ритмом, ако је QRS нормалног трајања,

$f$  40-55 о/мин ради се о АВ нодалном блоку, ако је QRS шири  $f < 40$  о/мин. блок је у Хисовом снопу.

2.3. Хирургија

Евидентирани су врста оперативног захвата, трајање операције, рад хирурга (коректан или груб), име и презиме оператора, оперативна техника и количина изгубљене крви у току оперативног захвата (мл).

2.4. Картон пацијента



За сваког пацијента вођен је посебан картон направљен само за ово истраживање, гдје су уношени сви релевантни подаци, анализе и битне чињенице везане за пацијента у периоду истраживања.

## 2.5. Варијабле

Узети су у обзир сви фактори ризика који могу бити одговорни или допринијети настанку аритмија током опште анестезије: добна старост (> 18 година живота), пол (оба пола, а особе женског пола које нису гравидне), тежина (кг), висина (цм), индекс тјелесне масе БМИ – Body Mass Index (вриједности од 10-18,5 потхрањеност, од 18,5-25 нормална тјелесна маса, од 25-30 умјерена гојазност и од 30-40 прекомјерна гојазност), професија-радно мјесто (физички и седантарна активност), АСА класификација - ASA American Society of Anesthesiologists (ASA I – здрав пацијент, који нема органских, биохемијских и психичких поремећаја и ASA II – лак или умјерен системски поремећај изазван стањем које мора хируршки да се лијечи или са неким другим патолошким процесом), хируршки фактори - The ACC/AHA Guidelines 2007 (оперативни захвати високог ризика: хирургија аорте и друге васкуларне операције, оперативни захвати средњег ризика: интраперитонеалне, интраторакалне, ортопедске, каротидна хирургија, хирургија главе и врата и хирургија простате и оперативни захвати ниског ризика: ендоскопске процедуре, хирургија катаракте, хирургија дојке и амбулантна хирургија), оперативно вријеме (мин.), анестезиолошки фактори (балансирана ОЕТА – IPPV, плитка анестезија/бол, општи анестетици: Тиопентон натријум, Пропафен и Севофлуран), трајање анестезије (мин.), хипертензија (ТА > 160/95 ммХг), срчана фреквенца (нормална 60-80 о/мин., син усна брадикардија < 60, синусна тахикардија > 100), хипоксија (SpO<sub>2</sub> < 96%), хипотермија (тјелесна температура < 35°Ц), електролитни дизбаланс (хипо/хиперкалемија, хипокалцемија, хипомагнемија), ацидоза (пХ > 7,4), хиперкарбија (pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg), анемија, шећерна болест (гликемија > 6,5 ммол/л), хипогликемија (< 3,5 ммол/л), механички иританси (пласирање ЦВК, ендотрахеална интубација и екстубација, механичка вентилација, тракција перитонеума...), срчана исхемија (историја МИ, позитиван тест оптерећења, употреба нитрата, појава Q зупца на ЕКГ-у), ефекти лијекова (суксаметонијум, изофлуран, енфлуран, халотан, дигиталис, бета-блокатори, неки аритмици...), срчана тампонада, пнеумоторакс (вентилни), тромбоза (коронарна, плућна), траума.

## СТАТИСТИКА

Добијени резултати ће се обрађивати методама дескриптивне статистике: за континуалне варијабле биће одређене средње вриједности и стандардне девијације а за категоријске варијабле учесталост. Анализа разлика у вриједности континуалних варијабли између група биће рађена студентовим Т-тестом. Примарна анализа разлике насталих учесталости категоријских варијабли између група биће урађена Хи квадрат тестом ( $\chi^2$ -test) или Фишеровим (Fisher's test) тестом код мале учесталости. Значај појединих фактора ризика и њихова међусобна интеракција биће праћени методом логистичке регресије (Logistic regression). Сматраће се статистички значајним резултати у којима је вјероватноћа нулте хипотезе ( $X_0$ ) мања од 0,05.

## ЕТИЧКА ПИТАЊА

Обезбијеђена је одлука Етичког одбора КЦ И.Сарајево Клинике и болничке службе Фоча.

## 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска теза ће имати следеће очекиване резултате :

Поједини фактори ризика ће се показати значајним у настанку аритмија у периоперативном периоду, као што су добна старост, преоперативне аритмије, патолошки преоперативни ЕКГ, хипергликемија, хиперхолестеролемија, и неки лијекови (пропофол,аминофилин, диуретици хенлеове петље). Такође ће се показати значај интеракције појединих фактора за настанак периоперативних аритмија.

Ови резултати студије имаће практични значај за анестезиологе јер им могу помоћи да креирају стратегију корективних мјера у превенцији периоперативних аритмија, да утичу на смањење морбидитета и морталитета и за постизање високих стандарда сигурности у анестезији.

## 2.9 Оквирни садржај дисертације

Срчане аритмије се дефинишу као абнормалности срчаног ритма које могу бити смртоносне (изненадна срчана смрт), симптоматске (синкопа, вртоглавица или палпитације) или асимптоматске. Оне су један од неколико значајних предиктора за тешке кардиоваскуларне исходе и важан су узрок повећања морбидитета и морталитета у периперативном периоду. Током анестезије срчане аритмије су честе и готово бенигне с учесталашћу од 60-90% али могу бити и фаталне. Инциденца периоперативних аритмија варира од 16,3% - 61,7% код пацијената са повременим ЕКГ мониторингом до 89% са континуираним Холтер мониторингом код пацијената у некардијалној хирургији, док код пацијената подвргнутих кардијалној хирургији инциденца аритмија је већа од 90%.Највише аритмија се догоди интраоперативно (94,7%) а најчешћи доприносиће фактор је људски фактор (72,4%) гдје предњачи недостатак искуства.Постоји већи број фактора који могу самостално или у итеракцији допринијети појави аритмија и они се грубо могу подијелити у неколико група: фактори везани за пацијента,анестезиолошки фактори и хируршки фактори.

Циљеви ове студије су утврђивање фактора ризика који су самостално или у итеракцији повезани са аритмијама,њихова међусобна повезаност са појединим врстама аритмија и јачине везе између фактора ризика и аритмија у периоперативном периоду.

Рад представља проспективну студију Случај контрола која се бави анализом фактора ризика за настанак аритмија код пацијената током опште анестезије. Случајеви су пацијенти у општој анестезији који имају преоперативно верификоване аритмије а контролна група су пацијенти који преоперативно немају аритмије.Контролна група треба да буде изабрана од осталих пацијената који су без аритмија али који су према добној старости, полној структури и тежини болести слични са случајевима. Испитивање ће бити извршено на групи пацијената који ће се подврћи елективним хируршким захватима у општој анестезији. За сваког пацијента вођен је посебан картон направљен само за ово истраживање,гдје су уношени сви релевантни подаци,анализе и битне чињенице везане за пацијента у периоду

истраживања. Биће праћени различити фактори ризика за аритмије током опште анестезије: добна старост, пол, тежина, висина, индекс тјелесне масе БМИ, професија- радно мјесто, АСА класификација, хируршки фактори, оперативно вријеме, анестезиолошки фактори, хипертензија, срчана фреквенца, хипоксија, хипотермија, електролитни дизбаланс, ацидоза, хиперкарбија, анемија, шећерна болест, хипогликемија, механички иританси, срчана исхемија, ефекти лијекова, срчана тампонада, пнеумоторакс, тромбоза (коронарна, плућна), траума.

Добијени резултати ће се обрадити методама дескриптивне статистике. За континуалне варијабле биће одређиване средње вриједности и стандардне девијације а за категоријске варијабле учесталост. Примјеном анализа разлика у вриједности континуалних варијабли између група биће рађена студентовим Т-тестом. Примарна анализа насталих учесталости категоријских варијабли између група биће урађена Хи квадрат тестом или Фишеровим тестом код мале учесталости. Значај појединих фактора ризика и њихова међусобна интеракција биће праћена методом логистичке регресије.

Очекује се, да се поједини фактори ризика, покажу значајним у настанку аритмија у периоперативном периоду као што су добна старост, преоперативне аритмије, патолошки преоперативни ЕКГ, хипергликемија, хиперхолестеролемија, неки лијекови: пропофол, аминофилин, и др. Резултати ове студије имаће и практични значај за анестезиологе јер им могу помоћи да креирају стратегију корективних мјера у превенцији периоперативних аритмија, да утичу на смањење морбидитета и морталитета и повећају сигурност опште анестезије.

## **2.10 Научна област дисертације**

Медицина. Ужа област анестезиологија.

## **2.11 Научна област чланова комисије**

**1. проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

**2. проф. др Весна Бумбаширевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија

**3. доц. др Марко Фолић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација.

## **Закључак и предлог комисије**

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, др Миливоје Достић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу, где се испитују фактори ризика за настанак периперативних аритмија код примене опште анестезије.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Миливоја Достића бити од великог научног и практичног значаја, да се сагледа утицај појединих фактора ризика на настанак периперативних аритмија.

4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др **Миливоја Достића** под називом „**Анализа фактора ризика за настанак аритмија током опште анестезије.**” и одобри њену израду.

**проф. др Слободан Јанковић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом и Клиничка фармација

---

**проф. др Весна Бумбаширевић**, члан, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија

---

**доц. др Марко Фолић**, члан, доцент Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Клиничка фармација

---

У Крагујевцу, 27.12.2010.

