

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Marija S. Đukanović

Plućne i srčane komplikacije nakon ezofagektomije
sa rekonstrukcijom

Doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Marija S. Đukanović

Pulmonary and cardiac complications following
esophagectomy with reconstruction

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Mentor: vanredni profesor Dejan Stojakov, hirurg, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu/ KBC „Dragiša Mišović“

Komentor: vanredni profesor Ivan Palibrk, anesteziolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu/UKCS, Klinika za digestivnu hirurgiju- Prva hirurška

Članovi komisije:

1. Akademik profesor Predrag Peško, hirurg, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu/UKCS, Klinika za digestivnu hirurgiju- Prva hirurška, član u penziji
2. Redovni profesor Predrag Stevanović, anesteziolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu/ KBC „Dragiša Mišović“
3. Docent Keramatollah Ebrahimi, hirurg, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu/UKCS, Klinika za digestivnu hirurgiju- Prva hirurška
4. Docent Dejan Marković, anesteziolog, , Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu/UKCS, Klinika za kariohirurgiju
5. Redovni profesor Radmilo Janković, anesteziolog, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu/UKC Niš

ZAHVALNOST

Ovom prilikom se iskreno zahvaljujem:

Profesoru dr Dejanu Stojakovu, mom mentoru, na pruženoj stručnoj i prijateljskoj pomoći tokom izrade ove doktorske disertacije, konstruktivnim savetima, razumevanju i podršci da kod bolesnika obolelih od karcinoma jednjaka promenimo dotadašnju praksu. Zahvaljujem se na neiscrpoj spremnosti da mi u svakom trenutku odgovori na pitanja i zajedno dođemo do rešenja.

Profesoru dr Ivanu Palibrku, mom menotru, ali pre svega učitelju anesteziologije i intenzivne medicine, koji mi je pomogao oko dilema kako sve moje ideje sprovesti u delo tokom ovog istraživanja. Posebno mu se zahvaljujem na strpljenju kada sam bila tvrdoglava i malodušna misleći da ne mogu da ovo istraživanje spovedem do kraja. Zahvaljujem mu se na podršci u kliničkom radu tokom svih ovih godina, na spremnosti i podršci da uvek uvedemo novine u oblasti anesteziologije i intenzivne medicine i elanu da zajedno učimo sve nove metode koje savremena medicina iziskuje od lekara.

Svojim kolegama iz službe anesteziologije na ukazanoj podršci pri skupljanju podataka, posebno dr Milici Marnić, dr Mariji Domanović, dr Jovanu Periću i dr Ljubici Tomašević.

Zahvaljujem doc. dr Ognjanu Skrobiću na stručnoj i prijateljskoj podršci tokom izrade ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se akademiku prof. dr Predragu Pešku, prof. dr Predragu Sabljaku i prof. dr Milošu Bjeloviću na ukazanom poverenju da se dotadašnji protokol i tretman lečenja promeni i uvede novi protokol. Uvođenje novog protokola u hirurške procedure koje imaju nisku incidencu dehiscenije anastomoza je izazov, jer se postavlja pitanje da li menjati nešto što je već imalo dobre rezultate.

Posebno se zahvaljujem kl. aisist. dr Aleksandru Bogdanoviću na stručnim i prijateljskim sugestijama i bezrezervnoj pomoći i podršci na izradi ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svojim prijateljima na ukazanoj podršci i strpljenju.

Zahvaljujem se mojim roditeljima i sestri Ivani, na безусловnoj ljubavi i podršci, što su svih ovih godina uspeali da imaju strpljenja za mene i nauče me da poštujem istinske vrednosti.

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja tokom izrade ove doktorske disertacije:

1. *Dizajniranju koncepta teze:* Prof. dr Dejan Stojakov i prof. dr Ivan Palibrk
2. *Prikupljanju podataka:* prof. dr Ivan Palibrk, dr Jovan Perić
3. *Formalna analiza i interpretacija podataka:* prof. dr Aleksandar Simić, prof. dr Nebojša Nik Knežević, prof. dr Predrag Sabljak, doc. dr Dejan Marković, kl. asist. Marija Milenković, kl. asist. Svetlana Srećković
4. *Istraživanju:* Prof. dr Dejan Stojakov, prof. dr Ivan Palibrk, doc. dr Ognjan Skrobić
5. *Metodologiji i statističkoj analizi podataka:* prof. dr Biljana Miličić
6. *Pisanju- originalnog nacrt:* prof. Ivan Palibrk, doc. dr Ognjan Skrobić
7. *Superviziji:* prof. dr Ivan Palibrk, prof. dr Dejan Stojakov
8. *Pisanju- recenzija i uređivanje:* prof. dr Ivan Palibrk, prof. dr Dejan Stojakov, prof. dr Nebojša Nik Knežević

SAŽETAK

Uvod: Plućne i srčane komplikacije nakon ezofagektomije su relativno česte i mogu se javiti u 10-40%. Cilj ovog istraživanja je bio da ispita uticaj primene ERAS protokola sa akcentom na perioperativnu nadoknadu tečnosti na učestalost plućnih i srčanih komplikacija, kao i ukupnog morbiditeta nakon ezofagektomije.

Metod: Ovo je retrospektivna opservaciona studija u kojoj su ispitivani bolesnici podvrgnuti ezofagektomiji sa rekonstrukcijom, podeljeni u dve grupe: bolesnici kod kojih je primenjen ERAS protokol i bolesnici kod kojih je primenjen standardan tretman. Ispitivana je učestalost nastanka plućnih i srčanih komplikacija, ukupnog velikog morbiditeta, 30- i 90-dnevni mortalitet.

Rezultati: Od 121 bolesnika, 69 bolesnika je činilo ERAS grupu, dok je u kontrolnoj grupi bilo 52 bolesnika. Primenjen intraoperativni volumen tečnosti je bio manji u ERAS grupi 2000 (interquartile range- IQR, 1000-3750)ml u poređenju sa kontrolnom grupom, 3500 (IQR, 2000-5500) ml, $p < 0,001$. Na prvom i drugom postoperativnom danu, kumulativni bilans tečnosti je bio manji u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu (mediana 2215(IQR, -150-5880)ml vs. 4692,5 (IQR, 1770-10060) ml, $p = 0,002$; 2250 (IQR, -1580 - 6030) ml vs. 4990 (IQR 1400 - 9825) ml, $p < 0,001$). Učestalost velikog morbiditeta je bila niža u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu (18,8% vs. 75%, $p < 0,001$), ali bez statistički značajne razlike u 30-to dnevnom i 90-to dnevnom mortalitetu ($p = 0,07$ i $p = 0,164$, respektivno). U multivarijantnoj analizi nije postojala statistička značajnost u učestalosti postoperativne pneumonije i srčanih aritmija između grupa. Verovatoća nastanka postoperativnog velikog morbiditeta i intersticijalnog plućnog edema je bila viša u kontrolnoj grupi (OR 5,637; 95%CI:1,178-10,98; $p = 0,030$ i OR 5,955; 95%CI 1,702-9,084; $p < 0,001$, respektivno).

Zaključak: Primena ERAS protokola sa akcentom na perioperativni bilans tečnosti je dovela do smanjenja velikog morbiditeta bez uticaja na plućne i srčane komplikacije ponaosob.

Ključne reči: perioperativna nadoknada tečnosti, veliki morbiditet, ERAS protokol, transtorakalna ezofagektomija, plućne komplikacije, srčane komplikacije

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Rekonstruktivna hirurgija

UDK broj: _____

ABSTRACT

Introduction: Pulmonary and cardiac complications following esophagectomy are common with incidence of 10-40%. The aim of this study was to examine impact of the ERAS protocol implementation with accent on perioperative fluid management on frequency of pulmonary and cardiac complications, and major morbidity following esophagectomy.

Method: This retrospective observational study investigated patients who underwent esophagectomy and divided them into two groups: ERAS group included patients with the ERAS protocol treatment and control group included patients with standard of care treatment. Frequency of pulmonary and cardiac complications, major morbidity, 30 and 90 days mortality were examined.

Results: 121 patients were divided in two groups - the ERAS group had 69 patients, while 52 patients were included in the control group. Intraoperative total fluid volume was lower in the ERAS group 2000 (interquartile range, IQR, 1000-3750)ml in compared to the control group, median 3500 (IQR, 2000-5500)ml, $p<0.001$. On postoperative day 1 and 2, cumulative fluid balance was lower in the ERAS group in compared to the control group (median 2215 (IQR, -150-5880) ml vs. 4692.5 (IQR, 1770-10060) ml, $p=0.002$; 2250 (IQR, -1580 - 6030) ml vs. 4990 (IQR1400 - 9825) ml, $p<0.001$, respectively). Frequency of major morbidity was lower in the ERAS group in compared to the control (18.8% vs. 75%, $p<0.001$). There was no statistical significance in mortality at 30 and 90 days ($p=0.07$ i $p=0.164$, respectively). Multivariate analysis revealed that there was no statistically significant difference in the incidence of postoperative pneumonia and cardiac arrhythmia between groups. Possibility of developing major morbidity and interstitial pulmonary edema was greater in the control group (OR 5.637; 95%CI:1.178-10.98; $p=0.030$ i OR 5.955; 95%CI 1.702-9.084; $p<0.001$, respectively).

Conclusion: The implementation of the ERAS protocol with accent on perioperative fluid balance reduces major morbidity without affecting pulmonary and cardiac complications itself.

Key words: perioperative fluid balance, major morbidity, pulmonary complications, pneumonia, cardiac arrhythmia, cardiac complications, ERAS protocol, transthoracic esophagectomy

Scientific field: Medicine

Scientific subfield: Reconstructive surgery

UDK n: _____

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1. Epidemiologija	1
1.2. ERAS protokol za hirurgiju jednjaka.....	2
1.3. Preoperativni period	2
1.4. Intraoperativni period.....	5
1.4.1. Ciljana nadoknada cirkulatornog volumena pomoću naprednih hemodinamskih monitora.....	6
1.4.2. Kupiranje perioperativnog akutnog bola	10
1.5. Postoperativni period.....	12
1.5.1. Značaj primene tečnosti na endotelni glikokaliks u postoperativnom periodu	12
1.5.2. Obezboljavanje bolesnika u postoperativnom periodu	13
1.6. Komplikacije	17
1.7. Implementacija ERAS protokola i neophodnost multidisciplinarnog tima	18
2. Ciljevi istraživanja.....	19
3. Metodologija	20
3.1. Studijska populacija	20
3.2. Hirurška procedura.....	20
3.3. ERAS protokol i protokol uobičajenog tretmana za hirurgiju jednjaka.....	21
3.4. Definicija postoperativnih komplikacija	31
3.5. Statistička analiza.....	34
4. Rezultati	35
5. Diskusija	53
6. Zaključci	64
7. Literatura.....	65

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

Karcinom jednjaka po učestalosti predstavlja sedmi tip karcinoma sa 604100 novoregistrovanih slučajeva godišnje širom sveta. Karakteriše ga visoka stopa smrtnosti, gde zauzima šesto mesto po podacima iz 2020. godine (1). Radikalne operacije karcinoma jednjaka i dalje predstavljaju glavni tretman u njegovom lečenju, ali sa sobom nose visok morbiditet i mortalitet. Ovo su ujedno i razlozi zbog kojih se godinama unazad pokušavaju unaprediti hirurške tehnike izvođenja, tehnike anestezije i da se ceo tretman u perioperativnom periodu prilagodi samom bolesniku kako bi se obezbedio što bolji ishod lečenja.

Među zemljama prisutna je razlika u incidenci tipa karcinoma. Za Aziju i istočni svet skvamocelularni tumor jednjaka je najčešći dok je u razvijenim zemljama adenokarcinom jednjaka više zastupljen. Ova razlika se objašnjava varijacijama u socio-ekonomskom statusu između razvijenih i nerazvijenih zemalja. Skvamocelularni karcinom se najčešće dijagnostikuje kod osoba sa niskim ekonomskim standardom, unošenjem začinjene hrane i pothranjenošću, dok se adenokarcinom najčešće javlja među pušačima. Poslednjih godina adenokarcinom jednjaka se sve češće opisuje kod gojaznih osoba. Uzimanje obroka dok je još vruće je još jedan rizik za nastanak skvamocelularnog karcinoma. Adenokarcinom se vezuje za loše životne navike kao što su pušenje i uzimanje alkohola. U ređim slučajevima mogu se dijagnostikovati i sarkom jednjaka, karcinom malih ćelija i retki tipovi limfoma i melanoma (1, 2).

Skvamocelularni karcinom jednjaka (SCC) počinje u skvamoznim ćelijama mukoze cervikalnog ili gornjeg i srednjeg torakalnog jednjaka (2).

Adenokarcinom počinje u žlezdanim ćelijama, najčešće u distalnom delu jednjaka. Barret-ov jednjak nastaje kao komplikacija gastro-ezofagealne refluksne bolesti i karakteriše ga mukozna displazija. Mukozna displazija se može diferencirati u adenokarcinom. Adenokarcinomi koji su lokalizovani na spoju jednjaka i želuca – gastro-ezofagealni prelaz (eng. *gastroesophageal junction*) se često klasifikuju kao karcinomi jednjaka.

Poslednjih decenija je primećeno smanjenje novih slučajeva skvamocelularnog karcinoma i povećanje incidence adenokarcinoma jednjaka. Vodeće tri zemlje sa najvišim brojem smrtnih slučajeva usled karcinoma jednjaka su Kina, Indija i Japan. Kako je prisutan porast prevalence karcinoma jednjaka poslednjih godina, u 2030.-oj godini je procenjeno da se očekuje 739 666 novih slučajeva i 723 466 smrti usled karcinoma jednjaka, dok očekivan broj novih slučajeva 2040. godine je 987 723 sa 914304 smrtnih ishoda (2).

U Republici Srbiji, karcinom jednjaka se ubraja među deset najčešće otkrivenih karcinoma sa visokom stopom mortaliteta. Tokom godina, statistički nije primećen porast incidence novootkrivenih slučajeva. Izuzetak su karcinomi gastro-ezofagealnog prelaza, gde broj novootkrivenih slučajeva raste do šest puta. Pretpostavlja se da je razlog ovakvom porastu, povećana incidenca gojaznosti i gastroezofagealnog refluksa koji dovode do razvoja Barret-ovog jednjaka. Ove ćelije kasnije imaju mogućnost alteracije u adenokarcinom (3). U Republici Srbiji je 2020. godine registrovano 405 bolesnika obolelih od karcinoma jednjaka (4).

Karcinomi jednjaka generalno imaju lošu prognozu, te se danas sve više pažnje posvećuje njihovoj prevenciji. Jedna od najvažnijih mera prevencije je edukacija, kako bi se podigla svest o neophodnosti promene loših životnih navika. Preporučuje se prestanak pušenja, prestanak prekomernog unosa alkohola, promovisanje aktivnog stila života, unosa sirovih i nezačinjenih namirnica i prevencija gojaznosti.

1.2. ERAS protokol za hirurgiju jednjaka

Za bolesnike koji su oboleli od karcinoma jednjaka, hirurško lečenje i dalje predstavlja glavni tretman. Istraživanja u svetu su danas fokusirana na poboljšanju primene hemioterapije, radioterapije, kao i nalaženje adekvatne imunoterapije za ove bolesnike.

Ubrzan oporavak nakon hirurgije (eng. *Enhanced recovery after surgery* – ERAS) u savremenoj medicini predstavlja protokol kome se teži primeni u svim oblastima hirurgije. Ovaj protokol je prvi put prikazan od strane Kehlet i saradnika u oblasti kolorektalne hirurgije, a potom je tokom godina počeo da se primenjuje u skoro svim hirurškim oblastima hirurgije (5). Primena ERAS protokola nakon ezofagektomije sa rekonstrukcijom je posebno kompleksna iz više razloga (6). Sama hirurška procedura je mutilantna i zahteva rad u dva do tri operativna polja (obavezno grudni koš i truh, nekada i vrat), a ovi bolesnici obično imaju dva i više komorbiditeta. Većina bolesnika obolelih od karcinoma jednjaka su pothranjeni ili u riziku od pothranjenosti na prijemu u bolnicu, a sama pothranjenost je nezavistan prediktor rizika za loš konačan ishod (7).

ERAS protokol za hirurgiju jednjaka obuhvata 36 elementa (6). Svi preporučeni elementi ne moraju biti ispunjeni, ali u cilju bolje perioperativne nege i postoperativnog oporavka je neophodno uključiti u lokalni protokol što više elemenata. U implementaciji ERAS protokola posebno važan član tima jeste anesteziolog. Uloga anesteziologa ako ne najvažnija, jedna je od ključnih. Neophodno je da anesteziolog bude uključen u celom perioperativnom periodu kako bi se ispunili neki od najvažnijih elemenata ERAS protokola (8, 9). Medicinski tehničari, fizijatri i fizioterapeuti imaju veliki značaj u pravilnom i kompletnom izvođenju ERAS protokola. ERAS protokol se sastoji od mnogo elemenata, i nekada ih nije moguće sve ispuniti. U zavisnosti od mogućnosti bolnice, broj elemenata koji su uključeni u ERAS protokol za jednjak je različit. Što više elemenata je uključeno veća je komplijansa sa protokolom. ERAS protokol za jednjak obuhvata sve tri faze perioperativnog perioda: preoperativni, intraoperativni i postoperativni period. Anesteziološki elementi ERAS protokola su jako važni i obuhvataju sve faze perioperativnog perioda.

1.3. Preoperativni period

U preoperativnom periodu se bolesnik priprema za hirurški stres čiji efekat je najveći intraoperativno i u prvih 72h nakon operacije (10). Bolesnik koji boluje od karcinoma jednjaka je u određenom stepenu katabolizma zbog same bolesti. Hirurški zahvat vodi ka aktivaciji neuroendokrinog odgovora na hirurški stres i razvoja katabolizma (11). ERAS protokol preporučuje optimalnu preoperativnu pripremu kako bi se smanjio neuroendokrini odgovor na hirurški stres (12). U preoperativnom periodu, anesteziolog zajedno sa hirurgom obavlja

razgovor sa bolesnikom o procedurama koje će biti učinjene tokom tretmana. Učestvuje u preoperativnoj proceni bolesnika, pravi plan pripreme bolesnika za operaciju koji je prilagođen svakom bolesniku ponaosob i procenjuje postoperativni rizik koji se predočava bolesniku. Preoperativna priprema obuhvata: razgovor sa bolesnikom i njegovom porodicom, psihološku podršku, nutritivnu potporu, fizikalni tretman, optimalno hidriranje bolesnika. ERAS protokol promoviše izbegavanje rutinske mehanička priprema creva i dozvoljava peroralni unos i na dan operacije (čvrsta hrana se može uzimati do 6h pre procedure, a bistrte tečnosti do 2h pre operacije) ukoliko ne postoji neka od kontraindikacija (opstrukcija gastrointestinalnog trakta, gastropareza, težak oblik disfagije) (5, 6) (Tabela 1).

Važan deo preoperativne pripreme je procena nutritivnog statusa na prijemu u bolnicu. Postoji nekoliko testova pomoću kojih možemo proceniti da je bolesnik u riziku od malnutricije ili već u malnutriciji Nutritional risk screening-2002 (NRS-2002), Subjective global assessment (SGA), Malnutrition universal screening tool (MUST skor), Mini nutritional assessment- short form (MNA_SF), the Nutrition risk index (NRI) i drugi. Najčešće korišćen skor kod hospitalizovanih hirurških bolesnika je NRS-2002 skor (13, 14). NRS-2002 se pokazao kao dobar skor procene bolesnika u riziku od malnutricije, i superiorniji je u odnosu na druge skorove kao dobar prediktor rizika nastanka postoperativnih komplikacija kod hospitalizovanih hirurških bolesnika (14). Preoperativna priprema obuhvata nekoliko elemenata. Cilj preoperativne pripreme je da se obnove energetske potrebe, poboljša funkcionalni status bolesnika, spreči dalji energetski deficit i obnovi ili sačuva crevni mikrobiom. Jako je važno da bolesnik bude optimalno preoperativno hidriran, da predviđeni dnevni energetski unos bude ispunjen, posebno predviđen unos protiena u dozi 1,2g/kg/dan (13). Kod bolesnika kod kojih je peroralni unos moguć, savetuje se preoperativno uzimanje oralnih nutritivnih suplemenata kao i ishrane bogate proteinima. U hirurgiji jednjaka neretko se dešava da bolesnici imaju disfagiju i njihov peroralni unos je ograničen. Tada se savetuje plasiranje sonde/stome za primenu enteralne ishrane kako bi se iskoristio funkcionalan digestivni trakt. Ukoliko enteralna nutritivna terapija nije moguća, savetuje se započinjanje parenteralne nutritivne terapije. Preoperativna parenteralna ishrana se savetuje kod svih bolesnika koji su u malnutriciji ili u visokom riziku od malnutricije u trajanju od 10-14 dana pre planirane procedure (15).

Bolesnici kod kojih je dijagnostikovao karcinom imaju izmenjen metabolizam usled oslobađanja faktora nekroze tumora- α (eng. *tumor necrosis factor- α* - TNF- α), interleukina-6 (IL-6) kao i interleukina-1 (IL-1) koji mogu potencirati gubitak mišića, promene u metabolizmu jetre i dovesti do poremećaja deponovanja masti. Svakodnevno vežbanje promoviše sintezu proteina, povećava sintezu antiinflamatornih interleukina-10 (IL-10), faktora sličnog insulinu (eng. *insulin growth factor* - IGF-1) što značajno snižava inflamaciju, promoviše sintezu glukoza transportera tip 4 (eng. *glucose transporter type 4* - GLUT-4) i time redukuje insulinsku rezistenciju. Uočena je povećana sinteza superoksid dismutaze i glutationa, što utiče na smanjenje oksidativnog stresa (16). Upravo iz ovih razloga se sve više govori o preoperativnom vežbanju i rehabilitaciji uopšte. Prehabilitacija u hirurgiji jednjaka podrazmeva respiratornu fizikalnu terapiju i svakodnevne vežbe prilagođene trenutnom funkcionalnom i fizičkom statusu bolesnika. Trenutne preporuke za ERAS protokol u perioperativnom periodu su navedene u tabeli 1.

Tabela 1. Elementi zvaničnog ERAS protokola za hirurgiju jednjaka (preoperativna faza) (6)

Element	Preporuka	Nivo preporuke
Preoperativno konsultovanje sa bolesnikom i porodicom	Predstavljanje bolesti i lečenja primenom ERAS protokola	Jak
Prestanak pušenja i konzumiranja alkohola	Prestanak pušenja, kao i prestanak konzumiranja alkohola se savetuje najmanje 4 nedelje pre planirane operacije u cilju smanjenja postoperativnih komplikacija	Jak
Procena preoperativnog nutritivnog statusa	Kod svih bolesnika je neophodno preoperativno proceniti nutritivni status	Jak
Preoperativna nutritivna intervencija	Kod bolesnika sa visokim nutritivnim rizikom ili u malnutriciji neophodno je primeniti preoperativnu nutritivnu terapiju. Enteralna ishrana je prvi izbor, uz pravi odabir sonde kojom se omogućava korišćenje funkcionalnog gastrointestinalnog trakta	Jak
Preoperativna oralna farmakonutricija	Za sada bez dovoljno dokaza da se oralna farmakonutricija koristi preoperativno	Jak
Multidisciplinarni tim za tumore	Za sada se ne zna da li ovaj tim donosi jasan benefit na ishod lečenja. Preporučuje se formiranje tima kako bi se isplaniralo lečenje za svakog bolesnika, ali za sada nema jasnih dokaza benefita postojanja ovog tima	Jak
Prehabilitacija	Manje studije govore u prilog potrebe za prehabilitacijom u velikoj hirurgiji, ali nema jasnih preporuka za hirurgiju jednjaka	Srednji
Vreme hirurgije nakon neoadjuvante terapije	Optimalno vreme za hiruršku proceduru nakon neoadjuvante terapije je 3-6 nedelja nakon završene hemioterapije. Optimlano vreme za hirurgiju nakon neoadjuvante hemioradioterapije je 6-10 nedelja nakon poslednje radioterapije	Srednji
Kardiopulmonalna procena	Neophodna kako bi se bolesnici preoperativno optimalno pripremili za predstojeću proceduru i kako bi se procenio rizik za postoperativne kardiopulmonalne komplikacije, i u nekim centrima, donela odluka o graničnim slučajevima. Za sada nema dovoljno radova o preporukama benefita vežbanja pre operacije	Srednji
Priprema creva	Mehanička priprema creva nije preporučena	Jak
Preoperativno gladovanje	Izbegavati preoperativno gladovanje. Dozvoljen je unos bistrih tečnosti, uključujući napitke sa visokom koncentracijom ugljenih hidrata do 2h pre operacije. Kontraindikovano je kod bolesnika sa teškim stepenom disfagije i drugim opstruktivnim simptomima.	Jak Srednji

Sledeći element koji je jako važan, i možda najbitniji, a za koji je odgovoran anesteziolog je nadoknada cirkulatornog volumena. Nadoknada cirkulatornog volumena započinje u preoperativnom i nastavlja se tokom intraoperativnog i postoperativnog perioda. Da bi se održao optimalan cirkulatorni volumen koji će imati povoljan efekat na lečenje bolesnika, neophodno je da se u sve tri faze nadoknada tečnosti prati i bude adekvatna.

Poštovanje preporuke o dozvoljenom unosu bistrirastvor bogatih ugljenim hidratima do 2h pre operacije je jako važno. Na taj način se održava cirkulatorni volumen bolesnika, ali i smanjuje postoperativna insulinska rezistencija. Naime, pokazano je da oralna preoperativna primena rastvora sa visokom koncentracijom ugljenih hidrata ima blagotvoran uticaj na smanjenje postoperativnih hiperglikemija koje nastaju usled hirurškog stresa, smanjujući insulinsku rezistenciju kod ovih bolesnika sa preoperativnim lučenjem insulina (5,8).

1.4. Intraoperativni period

Intraoperativni i postoperativni period karakteriše intenzivan katabolizam nastao kao posledica hirurškog stresa. Usled hirurškog stresa, javljaju se hiperglikemije kao posledica porasta koncentracije hormona rasta, insulinske rezistencije i glikogenolize u jetri. Sve navedeno vodi ka neadekvatnoj iskoristljivosti glukoze u krvi kao primarnog izvora energije u ćelijama. Jedini izuzetak su ćelije mozga koje koriste glukozu bez posredovanja insulina (17).

Usled nemogućnosti korišćenja glukoze kao primarnog izvora energije, organizam koristi proteine iz mišića i masti iz depoa masti (događa se "autokanibalizam"). Dobijene aminokiseline se, između ostalog, koriste za stvaranje proteina akutne faze (17). Nakon hirurške procedure, kao odgovor na stres, raste koncentracija adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola, gde vrednost ACTH pada nakon 24h, a kortizola nakon najmanje 7 dana. S druge strane, sinteza antidiuretskog hormona i aldosterona je ubrzana i njihove visoke koncentracije imaju efekat zadržavanja tečnosti i natrijuma u organizmu, kao i smanjenja diureze (11, 17).

Primena velikih volumena tečnosti može uticati na oštećenje endotelnog glikokaliksa. Osim toga, sam period u kom se administrira tečnost je jako bitan za njegovo očuvanje. Pokazano je da ukoliko se primeni isti volumen kristaloida tokom operacije i u periodu van stresa, više vremena će organizmu biti potrebno da izbac "višak" tečnosti ukoliko je dat intraoperativno, tj. u periodu najvećeg stresa (18). Potvrđeno je i da je poluživot zadržavanja tečnosti viši kod bolesnika u anesteziji podvrgnutim velikoj hirurškoj intervenciji nego kada nisu izloženi hirurškom stresu (18).

Tokom hirurškog stresa otpuštaju se interleukini, faktor nekroze tumora - α (eng. *tumor necrosis factor- α* - TNF- α) i proteaze koje mogu oštetiti endotelni glikokaliks. Preopterećenje tečnostima će dovesti do širenja pretkomora i otpuštanja atrijskog neuretskog peptida (ANP) koji za neželjeni efekat ima oštećenje endotelnog glikokaliksa (10, 19). Tako oštećen, endotelni glikokaliks dovodi do propuštanja intravaskularne tečnosti u intersticijum što za posledicu ima stvaranje edema tkiva (10). Edem tkiva, posebno intersticijalni plućni edem i edem ezofago-gastro anastomoze mogu dovesti do razvoja postoperativnih komplikacija. Trebalo bi uvek imati na umu da uloga anesteziologa u odabiru i primeni određene tečnosti u pravom momentu u optimalnoj količini ima ključnu ulogu u očuvanju endotelnog glikokaliksa.

1.4.1. Ciljana nadoknada cirkulatornog volumena pomoću naprednih hemodinamskih monitora

Ciljana nadoknada cirkulatornog volumena pomoću naprednog hemodinamskog monitoringa ima veliki doprinos uspehu hirurške intervencije. Primenom ovih monitoringa koji omogućavaju ciljanu nadoknadu cirkulatornog volumena imamo mogućnost da infuzija tečnosti bude primenjena samo kada se razvije relativna hipovolemija. Na taj način se sprečava dalje lučenje ANP i dalje oštećenje endotela i endotelnog glikokaliksa (10). Nadoknada cirkulatornog volumena je delikatna i neophodno je naći "idealni" balans u cilju sprečavanja negativnih posledica hiper- i hipovolemije (20). Godinama unazad, postavlja se pitanje koji pristup nadoknade tečnosti bi trebalo koristiti - liberalni ili restriktivan. Pokazano je da liberalna intravenska nadoknada tečnosti promoviše oštećenje endotelnog glikokaliksa i "curenje" tečnosti iz intravaskularnog prostora u intersticijum. Formiranje edema tkiva i razvoj organske disfunkcije (edem pluća, usporeno zarastanje rana, slaba perfuzija organa zbog edema) su posledica primene liberalnog pristupa administracije infuzije tečnosti (21). Restriktivan pristup (1-3ml/kg/h) je promovisao značajno smanjenje primene volumena tečnosti. Ubrzo se pokazalo da ni restriktivan pristup nije idealan za bolesnika. Porast incidence akutnog bubrežnog oštećenja, dehiscenije anastomoze i hipoperfuzija ostalih organa su bile neke od uočenih komplikacija primene restriktivne nadoknade cirkulatornog volumena (21, 22). Koji pristup primeniti u nadoknadi cirkulatornog volumena kod bolesnika je i dalje kontroverzna tema i veliki broj istraživanja se bavi primenom perioperativne liberalne, restriktivne ili ciljane nadoknade cirkulatornog volumena. Za sada, nema jasne definicije šta je to liberalna, a šta restriktivna nadoknada tečnosti i usled toga nema ni jasnog istraživanja. Jedna od najčešće korišćenih definicija koja važi kod velike abdominalne hirurgije je da je liberalna nadoknada ordiniranje više od 5000ml tečnosti tokom prvih 24h od operacije, a restriktivna do 3000ml za opsežne abdominalne procedure (23, 24).

Perioperativna nadoknada cirkulatornog volumena je posebno izazovna i teška kod bolesnika koji se podvrgavaju ezofagektomiji sa rekonstrukcijom zbog karcinoma jednjaka. Kao što je već napomenuto, ovaj hirurški zahvat podrazmeva rad na dva do tri operativna polja (grudni koš i trbuh, nekada i vrat). Jasno je da ova operacija sa sobom nosi veliki hirurški stres. Torakalni deo podrazmeva plasiranje dvolumenskog tubusa ili endotrahealnog blokera kako bi se obezbedila optimalna jednodručna ventilacija. Sama jednodručna ventilacija nosi rizik od oštećenja parenhima pluća koje je kolabirano i od nastajanja intersticijalnog edema pluća kontralateralno (na ventiliranom plućnom krilu) usled položaja. Za torakalnu hirurgiju prilikom rada na plućima, ranije preporuke o primeni restriktivnog pristupa su danas preinačene u preporuke o održavanju euvolemije (25). Restriktivna primena intravenske infuzije u velikoj abdominalnoj hirurgiji nije preporučena, pošto je pokazano da dovodi do veće incidence akutnog bubrežnog oštećenja (23). Liberalni pristup se ne preporučuje pošto dovodi do veće incidence edema tkiva i organske disfunkcije. Većina radova je pokazala da održavanje euvolemije primenom ciljane nadoknade cirkulatornog volumena je optimalan tretman u velikoj abdominalnoj hirurgiji (6, 26, 27). Kako hirurgija jednjaka pripada torako-abdominalnoj hirurgiji, možda najbolja prepreka za nadoknadu cirkulatornog volumena jeste ciljana nadoknada cirkulatornog volumena infuzijom tečnosti pomoću naprednog hemodinamskog monitoringa (28-30).

Faktori koji utiču na procenu volumena tečnosti koja će biti primenjena su: dužina, opsežnost i tehnika operacije (endoskopska ili otvorena hirurgija) kao i gubici krvi (13, 15, 31).

Savremena literatura navodi da raniji termin “nevidljivi gubici” (znojenje, evaporacija iz operativne rane) nema nekog značaja na cirkulatorni volumen i da je minimalan. Takođe, termin “treći prostor” se smatra mitom i više se ne smatra gubitkom koji bi trebao biti nadoknađen (32).

Srčana frekvenca, arterijski krvni pritisak, stanje svesti, turgor kože, vlažnost sluznice, prisustvo edema, diureza, kapilarno punjenje i centralni venski pritisak (CVP) su tradicionalni parametri koji se prate za procenu hidriranosti bolesnika (31). Laboratorijski parametri koji služe za procenu statusa hidriranosti su: vrednost laktata, saturacija centralne venske krvi kiseonikom (ScvO₂), vrednosti natrijuma i urea u serumu. U toku operacije, većina ovih parametara suštinski nema značaja, pošto sama anesteziološka ili hirurška procedura mogu uticati na vrednosti gore navedenih parametara (npr. srčana frekvenca raste usled bola koji nije kupiran, a ne kao kompezatorni mehanizam hipovolemije). Mehanička ventilacija, kreiranje pneumoperitoneuma kod endoskopskih procedura, otvoren grudni koš su razlozi koji mogu menjati vrednosti srčane frekvence, arterijskog krvnog pritiska, CVP-a. Visoke vrednosti laktata mogu biti posledica hipoperfuzije nastala usled sepse, ishemije organa ili tromboze, a ne hipovolemije (31).

Primena naprednog minimalno invazivnog monitoringa za ciljanu nadoknadu cirkulatornog volumena danas predstavlja rutinsku proceduru u većini bolnica u svetu koje su prihvatile ERAS program. Bolesnik ocenjen ASA skorom (eng. *American Society of Anaesthesiologists* - ASA) ≥ 3 kome se planira velika hirurška operacija neophodna je primena ciljane nadoknade tečnosti vođena minimalno-invazivnim naprednim hemodinamskim monitoringom (6, 29, 33). Verovatno da rutinska primena optimizacije cirkulatornog volumena kod svakog bolesnika podvrgnutom ezofagektomiji ima benefit u odnosu na primenu liberalnog ili restriktivnog pristupa.

Jessen i autori su u velikoj meta-analizi pokazali da primena ciljane intraoperativne nadoknade cirkulatornog volumena smanjuje incidencu postoperativnih komplikacija, pre svega pneumonije, infekcija hirurške rane i dehiscencija anastomoze u nekardijalnoj hirurgiji (29). Meta-analiza učinjena od strane Giglio i saradnika je pokazala slične rezultate. Primena ciljane terapije tečnostima u nekardijalnoj hirurgiji, posebno u abdominalnoj, ortopediji i neurohirurgiji je smanjila incidencu postoperativnog morbiditeta (30). Ipak, i meta-analiza sa negativnim rezultatom, te tako su Roliins i saradnici pokazali da ciljana nadoknada cirkulatornog volumena ne smanjuje postoperativni morbiditet i mortalitet u abdominalnoj hirurgiji (34). Takođe, OPTIMASE studija gde je ciljana nadoknada cirkulatornog volumena bila primenjena kod bolesnika koji su podvrgnuti operaciji na gastrointestinalnom traktu nije pokazala bolje rezultate u odnosu na tradicionalnu primenu tečnosti (35). Oprečni rezultati su verovatno posledica heterogenosti usled različitih definicija optimizacije cirkulatornog volumena korišćenjem naprednih hemodinamskih monitoringa.

Već je naglašena kompleksnost intraoperativne nadoknade tečnosti u hirurgiji jednjaka. S jedne strane optimalna perfuzija sa euvolemijom je imperativ kako bi ezofago-gastro anastomoza zarasla, dok nasuprot tome postoji rizik od nastanka intersticijalnog edema pluća ukoliko se primeni prekomerna količina tečnosti. Razlog povećanom riziku od nastanka intersticijalnog edema pluća su limfadenektomija i sam hirurški stres. Intersticijalni edem pluća predstavlja predisponirajući faktor za razvoj pneumonije i dehiscencije anastomoze (36).

Trenutno u upotrebi postoji nekoliko vrsta naprednih hemodinamskih monitoringa. Razlikuju se u načinu merenja ili izračunavanja pojedinih hemodinamskih parametara za

optimizaciju cirkulatornog volumena. PICCO₂ (*Pulse Contour Cardiac Output*) (Getinge, Sweden) i EV1000 / VolumeView (Edwards Life Science, USA) su kalibracioni monitorinzi, koji funkcionišu na principu transpulmonalne termofilucije, te se hemodinamski parametri mere. Takođe, ovaj monitor analizira i konturu arterijskog talasa i poredi ih sa izmerenim vrednostima. Iako najprecizniji, ovi monitorinzi su invazivni i ne koristi se rutinski u sklopu ERAS protokola. U hirurgiji jednjaka se koriste samo ukoliko je bolesnik u izrazito visokom riziku za razvoj perioperativnih komplikacija usled potencijalno životno ugrožavajućih komorbiditeta. U hirurgiji jednjaka, za ciljanu nadoknadu cirkulatornog volumena (eng. *goal-directed fluid therapy* – GDFT) su najviše u upotrebi napredni minimalno-invazivni nekalibracioni monitorinzi (LiDCOrapid- Masimo, USA), Vigileo/FloTrac - Edwards Life Science, USA, ProAQT-Getinge, Sweden). Navedeni napredni hemodinamski monitorinzi izračuvaju hemodinamske parametre koristeći analizu konture arterijskog talasa. Imaju nekoliko ograničenja, zahtevaju sediranog i relaksiranog bolesnika koji je na kontrolisanom modu invazivne mehaničke ventilacije sa zadatim inspiratornim volumenom preko 8mL/kg idealne telesne mase i pozitivnim end-ekspiratornim pritiskom – PEEP-om ne većim od 6cmH₂O. Dodatna ograničenja su prisustvo ozbiljnih aritmija (aritmija absoluta), otvoreni grudni koš, jednoplućna ventilacija, aortna stenoza, intrakardijalni šant, pulmektomija (37-39).

Hemodinamski parametri koji se koriste kako bi se primenila optimalna ciljana nadoknada cirkulatornog volumena su: minutni volumen srca (eng. *cardiac output*- CO), udarni volumen (eng. *stroke volumen* - SV), sistemski vaskularni otpor (eng. *systemic vascular resistance* - SVR), njihove indeksirane vrednosti - srčani indeks, indek udarnog volumena, indeks sistemskog vaskularnog otpora (eng. *cardiac index* - CI, *stroke volumen index* - SVI, *systemic vascular resistance index* - SVRI). Dinamičke varijable se smatraju najbitnijim u proceni terapijskog odgovora na primenjenu tečnost (eng. *fluid-responder*) i to su: varijacija udarnog volumena (eng. *stroke volumen variation* - SVV) i varijacija pulsog talasa (eng. *pulse pressure variation* - PPV) (38, 40). SVV je do sada najviše ispitan i korišćen dinamički parametar, koji zahteva vrednost < 10 ili 13% (u zavisnosti od minimalno invazivnog naprednog hemodinamskog monitoringa koji se koristi) kako bismo rekli da je bolesnik adekvatno hidriran (41). Dinamička arterijska elastanca je relativno nov parametar koji nam pomaže u proceni da li je bolesnik *fluid-responder* ili ne. Dinamička arterijska elastanca je dinamička varijabla i poslednjih godina je tema mnogih istraživanja. Dinamička arterijska elastanca (eng. *dynamic arterial elastance* - Ea_{dyn}) je količnik PPV i SVV i njene referentne vrednosti su 0,8-1,2. Ea_{dyn} > 0,89 sugerise da će bolesnik najverovatnije adekvatno odgovoriti na primenu tečnosti i signal nam je za dalju nadoknadu cirkulatornog volumena. Ukoliko su vrednosti Ea_{dyn} <0,89 pretpostavlja se da bolesnik najverovatnije neće odgovoriti na dalju primenu tečnosti i indikovana je primena vazopresora (42, 43).

Jednoplućna ventilacija, kao i kreiranje pneumoperitoneuma tokom izvođenja ezofagektomije sa rekonstrukcijom su stanja gde uslovi za merenje hemodinamskih parametara ne mogu biti ispunjeni u potpunosti što može rezultirati nepreciznim merenjem. Postoji nekoliko načina da se prevaziđe ovaj problem i koristi napredni hemodinamski monitoring i kod ovih hirurških zahvata. Jedan od načina za prevazilaženje ovog problema je da se kod bolesnika započne merenje hemodinamskih parametara pomoću naprednog hemodinamskog monitoringa pre uvida u anesteziju, izmere se bazalne vrednosti i zatim se prati trend vrednosti CI, SVI, SVRI. Sledeći način je da se u određenim vremenskim intervalima, poveća zadati inspiratorni volumen na 8ml/kg i smanji PEEP ispod 6cmH₂O, u trajanju od 2min i tek tada se mere ili

izračunavaju dinamički parametri (PVV i SVV). Nakon dobijenih izračunatih PVV i SVV, parametri mehaničke ventilacije se setuju na prvobitne vrednosti neophodne za postizanje protektivne mehaničke ventilacije pluća (44, 45). Dinamički parametri su dobri prediktori odgovora bolesnika na primenu bolusa tečnosti (29, 30). Treći način je izvođenje end-ekspiratornog testa okluzije koji je precizan i u uslovima protektivne mehaničke ventilacije pluća. “Zaustavljanjem ventilatora” pomoću end-ekspiratorne okluzije na više od 15 sekundi, prati se porast venskog priliva u srce i ukoliko minutni volumen srca poraste za više od 5% tokom 15 sekundi, može se reći da je bolesnik volumen zavistan (46, 47).

Ranije se smatralo da bi sve ove parametre trebalo koristiti u cilju doseganja maksimalne tačke na Frank-Starlingov-oj krivi kada bolesnike prestaje da bude *fluid-responder* tj. do trenutka kada bolesnik više ne reaguje na primenu tečnosti. Prvi protokli za primenu GDFT su isticali značaj samih vrednosti parametara hemodinamskog monitoringa. Preporuka je bila da bolesniku bi trebalo ordinirati po 250ml koloida/kristaloida sve dok se udarni volumen povećava za 10%. U najranijim studijama vezanim za ovu temu, cilj je bio dostizanje pune optimizacije tečnostima, tj. ordinirane su infuzije tečnosti sve do tačke maksimalnog udarnog volumena na Frank-Starlingovoj krivi (nema daljeg povećanja za 10% udarnog volumena pri primeni 250mL koloida), odnosno do trenutka kada bolesnik prestaje da bude “*fluid responder*”. Primena navedenog protokola i administracija velikih zapremina infuzije je dovođila do preopterećenja bolesnika tečnostima i stvaranja edema tkiva. Kasnije studije su sugerisale da bolesnik ne mora da dosegne tačku pune optimizacije (ne mora da postane “*fluid non-responder*”) da bi on u realnom životu bio optimalnog cirkulatornog volumena (35, 37).

Termin tolerancija na primenu tečnosti “*fluid tolerance*” je upravo pokazao zašto je važno ne dostizati maksimalnu tačku udarnog volumena na Frank-Starlingovoj krivi. Termin tolerancija na primenu tečnosti je nastao kada je primećeno da kritično oboleli u jedinicama intenzivnog lečenja, razvijaju više komplikacija postizanjem pune optimizacije. Tolerancija na primenu tečnosti (eng. *fluid tolerance*) predstavlja administraciju tečnosti tek toliko da bolesnik ne bude dehidriran, a opet bez opasnosti od razvoja organske disfunkcije (37, 48). Biais i saradnici su pokazali da se nadoknada cirkulatornog volumena u elektivnoj abdominalnoj hirurgiji može vršiti ordiniranjem po 100ml kristaloida umesto 250ml. Ukoliko SV poraste za 10%, infuzija kristaloida se dodaje do prethodno definisane vrednosti koja je prilagođena individualno prema bolesniku od strane anesteziologa (49). Individualno postavljanje ciljeva koje bi trebalo doseći zavisi od samog bolesnika i njegovih komorbiditeta kao i vrste i opsežnosti samog hirurškog zahvata, a ne dostizanja brojeva na naprednom hemodinamskom monitoringu.

Osim optimizacije tečnosti koja je vođena naprednim hemodinamskim monitoringom u kombinaciji sa poštovanjem tolerancije tečnosti samog bolesnika, bitni su i parametri mikrocirkulacije. Jedan od važnih parametara je zasićenost hemoglobina kiseonikom u centralnoj venskoj krvi ($ScvO_2$). Iako $ScvO_2$ predstavlja odličan parameter iskoristljivosti O_2 u tkivima, u operacionoj sali gde je dostava O_2 povišena zbog česte hiperoksije ili sniženih metaboličkih potreba, $ScvO_2$ ponekad nije adekvatan parameter.

1.4.2. Kupiranje perioperativnog akutnog bola

Kupiranje intraoperativnog i, posebno postoperativnog bola je od velikog značaja. Ezofagektomija je duga i bolna procedura koja podrazumeva laparotomiju/ laparoskopiju i torakotomiju/ torakoskopiju, a u slučaju cervikalne anastomoze i cervikotomiju. Nova definicija iz 2019. godine, definiše bol na sledeći način: “biti u bolu znači imati posebno svesno iskustvo koje je u važnim aspektima slično prethodnom koje subjekat doživljava kao nepoželjno i tipično je uzrokovano oštećenjem tkiva” (50). Iako su bolesnici u anesteziji, bol tokom operacije mora biti dobro kupiran kako bi se smanjio inflamatorni odgovor na hirurģijom izazvan stres. Takođe, nedovoljno intraoperativno kupiran bol dovodi do hiperalģezije u postoperativnom periodu (51).

Sama hirurģka incizija dovodi do oslobađanja citokina tipa 2 alarmina koji kontrolišu inflamatorni odgovor na noksu. Kliničarima najpoznatija grupa alarmina su molekularni obrasci udruženi sa noksom (eng. *damage-associated molecular pattern* – DAMP) koji se oslobađaju nakon povrede tkiva (52, 53). Citokini i ostali medijatori koji se oslobađaju usled velike hirurģke procedure, anestezije, mehaničke ventilacije i hipotermije mogu izazvati imunosupresiju kod bolesnika. Anestetici i analgetici mogu menjati inflamatorni odgovor na hirurģku inciziju. Ranije je pokazano da sami opioidi utiču na inflamatorni odgovor. Opioidni peptidi su nađeni na leukocitima i to skoro svim lozama (granulocitima, limfocitima i monocitima). Imunosupresivni efekat opioida je posledica direktnog uticaja na funkciju T i B limfocita, makrofaga, monocita i ćelija ubica. Takođe, opioidi utiču na hipotalamus-hipofiza-adrenalnu osovinu tako što se oslobađaju glukokortikoidi, i putem simpatikusa noradrenalin, što zajedno dovodi do imunosupresije (50, 54, 55). Primena opioida u perioperativnom periodu kod velikih hirurģkih operacija je skoro neizbežna. Ipak, doza opioida koja se primenjuje je značajna. U istraživanju u kom je primenjivana visoka doza fentanila (75-100µg/kg) nasuprot male doze (1-5µg/kg) je pokazano da prvi postoperativni dan obe doze smanjuju efekat ćelija ubica (eng. *natural killer* - NK), ali da je njihov oporavak značajno brži kod grupe bolesnika koja je dobila manje fentanila. (55). Idealna analģezija je ona koja kupira bol bolesniku sa minimalnom primenom opioida. Upravo iz ovog razloga su torakalna epiduralna anestezija i postoperativna torakalna epiduralna analģezija važne, jer omogućavaju primenu minimalne doze opioida. Anestezija sa minimalnom primenom opioida je imeperativ u ERAS protokolu. Torakalna epiduralna anestezija (TEA) je procedura prvog izbora za kupiranje perioperativnog bola u hirurģiji jednjaka. TEA optimalno kupira bol, smanjuje intraoperativnu upotrebu opioida, dovodi do simpatikolize. Bolesnici se brže bude iz anestezije i moguće ih je ekstubirati na kraju operacije u operacionoj sali. Ovi bolesnici su obično “svežijeg” izgleda nakon operacije i nisu pospani kao bolesnici kojima je rađena opioidna anestezija. TEA dovodi do simpatikolize i na taj način smanjuje inflamatorni odgovor na stres (50). Preporučeno je visoko plasiranje torakalno periduralnog katetera- u novu torakalnih pršljenova Th 5-6, 6-7 kako bi bol bio adekvatno kupiran. Dubina samog katetera u epiduralnom prostoru bi trebalo da iznosi 3-5cm (6, 8, 56). Danas se smatra da je dobra alternativa torakalnoj epiduralnoj analģeziji paravertebralni blok ili blok musculus erector spine, koji takođe obezbeđuju anestezije sa malim dozama opioida (6, 57, 58). Spominju se još neke tehnike kupiranja bola kao što je serratus antertior blok (58). Ove tehnike, za razliku od torakalne epiduralne analģezije, ne dovode do simpatikolize.

Jednoplućna ventilacija, protektivna mehanička ventilacija, intraoperativno zagrevanje, korišćenje monitoringa za dubinu anestezije su obavezni intraoperativni elementi ERAS protokola (6, 8). Elementi ERAS protokola za hirurģiju jednjaka u intraoperativnom periodu su prikazani u Tabeli 2.

Tabela 2. Elementi zvaničnog ERAS protokola za hirurgiju jednjaka (intraoperativna faza) (6)

Element	Preporuka	Nivo preporuke
Premedikacija	Sedativ dugog dejstva bi trebalo izbegavati. Za prevenciju anksioznosti pre operacije, sedativi kratkog dejstva se mogu koristiti	Slaba
Pristup: minimalno invazivni vs. otvoreni	Oba pristupa su prihvatljiva. Čini se da je minimalno-invazivni pristup bezbedan i utiče na sniženje incidence postoperativnih plućnih komplikacija, manji je broj bolničkih dana, ali bez značajnog uticaja na ishod.	Srednji
Odabir transplantata	Želudac, kolon ili jejunum su mogući izbori. Za sada je preporuka da prvi izbor za transplantat bude želudac. Takođe, preporuka je da bude tubulizovan	Jak
Piloroplastika	Nema preporuke za sada	Jak
Perianastomotska drenaža	Nisu preporučeni za cervikalne anastomoze	Srednji
Limfadenektomija	“Two-field” je preporučena kod T1b-T3/4 “Three-field” samo kod skvamocelularnog jednjaka cervikalne lokalizacije	Jak
NGS/dekompresivna gastrostoma	Dekompresija pomoću NGS je za sada preporučena, ali je preporuka rano vađenje – drugi postoperativni dan	Jak
Torakalna drenaža	Torakalne drenove bi trebalo ukloniti rano. Ostaviti ih samo u slučaju prisustva pneumotorakasa ili hilotoraksa. Pravilno pozicioniran jedan dren ima isti efekat kao dva drena. Pasivna drenaža je dovoljna i ima isti efekat kao aktivna.	Srednji
Rutinsko postavljanje sonde za enteralnu ishranu	Rana enteralna ishrana sa dostizanjem energetskog unosa 3-6 dana je vrlo važna. Sve vrste sonde su preporučene u cilju postizanja ciljanog energetskog unosa (nutritivna jejunostoma ili nazojejunalna ili nazodudodenalna sonda)	Srednji
Perioperativna nadoknada cirkulatornog volumena	Ne bi trebalo da bolesnik dobije više od 2kg u težini. Primenu ciljane nadoknade cirkulatornog volumena treba razmotriti kod visoko-rizičnih bolesnika, a ne kao sastavni deo ERAS programa	Slab
	Primena balansiranih kristaloida	Srednji
Anesteziološka tehnika	Inhalaciona ili intravenska anesteziološka tehnika je podjednako efikasna. Primena srednje- delujućih neuromišićnih relaksanata, korišćenje bispektralnog monitoringa, izbegavanje preopterećenja tečnostima su elementi koji omogućavaju ranu ekstubaciju i smanjuju incidencu postoperativnih komplikacija	Jak
Održavanje anestezije	Doziranje srednje-delujućih neuromišićnih relaksanata po kg idealne telesne mase Monitoring dubine anestezije održavanja (bispektralni indeks)	Jak
Dvoplućna ventilacija	Preporučeni zadati inspiratorni volumen (6–8 mL/kg PTM), PEEP> 2–5 cmH ₂ O Značaj primene rekrutment manevra nije definisan	Jak
Jednoplućna ventilacija	Izbegavati razvoj hiperoksije, dozvoljena blaga hiperkapnija Primena zadatog inspiratornog volumena (4–5 mL/kg PTM) PEEP = 5cmH ₂ O ventilirano plućno krilo CPAP = 5cmH ₂ O neventilirano plućno krilo	Jak Srednji Jak Srednji

T- tumor, NGS- nazogastrična sonda, ERAS (eng. *Enhanced Recovery After Surgery*) – ubrzan oporavak nakon hirurgije, PTM- predviđena telesna masa, PEEP- pozitivan end-ekspiratorni pritisak, CPAP (eng. *continuous positive airway pressure*) – kontinuirani pozitivan pritisak

1.5. Postoperativni period

Prvih 72h nakon hirurgije se smatraju i dalje periodom hiperinflamacije i prilično je vulnerabilan za bolesnika. Endotelni glikokaliks je često “uzburkan” za vreme i neposredno nakon hirurške traume što vodi ka mogućnosti “curenja” tečnosti iz vaskularnog prostora u intersticijum.

1.5.1. Značaj primene tečnosti na endotelni glikokaliks u postoperativnom periodu

Očuvanje endotelnog glikokaliksa je ključalno za brz oporavak bolesnika nakon podvrgavanja velikoj hirurgiji. Volumen plazme od 700-1000ml naleže i fiksira se za endotelni glikokaliks i na taj način ga štiti od oštećenja (59). Otkrićem endotelnog glikokaliksa pokazano je da Starlingov princip koji objašnjava vaskularnu permeabilnost nije u potpunosti tačan i bilo ga je neophodno korigovati kako bi se prikazao i uticaj endotelnog glikokaliksa na vaskularnu permeabilnost (60). Kao što je već navedeno, hirurški stres i ANP koji se oslobađa prekomernom nadokandom tečnosti su dva glavna razloga za oštećenje endotela u perioperativnom periodu. Ukoliko je hirurški stres izražen, nije dovoljno samo sprovesti ciljanu nadoknadu tečnosti. Potrebno je uticati na smanjenje inflamatornog i sprečavanje hiperinflamatornog odgovora nastalog hirurškim stresom. Pokazano je da primena kontinuirane infuzije lokalnog anestetika kod torakalne epiduralne analgezije u značajnoj meri može smanjiti ovaj odgovor ukoliko se primenjuje u prva 72h nakon operacije (10). Antiinflamatorno dejstvo lokalnih anestetika je pokazano u nekim studijama i njegov uticaj se još ispituje (61). Intraoperativno i nakon velike abdominalne hirurgije pokazano je da nivoi IL-6, sindekan-1, solubilnog vaskularnog endotelnog faktora rasta receptor-1 (eng. *soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 - sVEGFR1*) i solubilnog trombomodulina (sTM) rastu, da bi počeli da padaju u prvih 18h nakon hirurgije. Povišeni nivoi IL-6, sVEGFR1 i TM koleriraju sa povećanom incidencom postoperativnog morbiditeta (62). Studija koja je ispitala uticaj kardiopulmonalnog bajpasa u kardijalnoj hirurgiji je pokazala da u prva tri postoperativna dana nivoi sindekana-1 utiču na mikrocirkulaciju tako što povećavaju propustljivost krvnih sudova (63). Nakon ezofagektomije koja spada u operacije koje izazivaju visok hirurški stres, očekuje se da povećana propustljivost endotelnog glikokaliksa bude produžena i do 72h nakon operacije. Ovo je period gde ne bi trebalo bolesnike preopteretiti tečnostima kako ne bi došlo da razvoja intersticijalnog edema pluća.

Osim brzine i volumena koji se primenjuju, jako je važan odabir tečnosti kojom se nadoknađuje cirkulatorni volumen. Kristaloidi se koriste da se nadoknadi hipovolemija koja je nastala kao posledica hirurškog stresa usled evaporacija i očekivanih gubitaka. Kada postoji krvarenje koje zahteva agresivnu nadoknadu tečnosti koloidi imaju prednost (10). Koncept koji favorizuje postoperativni “near-zero” balans tečnosti je preporučen. Ovaj koncept je prihvaćen u ERAS protokolima, pa tako i za ERAS protokol u hirurgiji jednjaka. Nakon ezofagektomije, usled ogromnog hirurškog stresa, limfadenektomije i nakon jednoplućne ventilacije balans

tečnosti blizu nule je logična preporuka. Limfadenektomija podrazumeva uklanjanje limfnih čvorova koji dreniraju jednjak, ali ovi čvorovi dreniraju i pluća. U prvih nekoliko dana nakon limfadenektomije bi trebalo biti posebno oprezan sa nadoknadom tečnosti dok se ne uspostave novi putevi limfne drenaže. S druge strane, u prvim postoperativnim danima, prisutne su visoke koncentracije ADH i kortizola što vodi ka zadržavanju tečnosti i smanjenoj diurezi. Ukoliko se ne primenjuje napredni hemodinamski monitoring u postoperativnom periodu, snižena diureza se često smatra indikatorom dehidriranosti bolesnika i primenjuje se tečnost kako bi se nadoknadio cirkulatorni volumen. Ovakav koncept nadoknade cirkulatornog volumena može dovesti do administracije infuzije bolesnicima koji ne reaguju na primenu volumena što može dovesti do preopterećenja tečnostima. Usled prekomerene nadokande tečnosti, oslobađa se ADH i na već oštećen endotel usled hirurške traume dolazi do povećane vaskularne propustljivosti i pomeranja tečnosti iz intravaskularnog prostora u intersticijalni. Sve navedeno dovodi do konačnog efekta da bolesnici koji su podvrgnuti velikim hirurškim intervencijama, u neposrednom postoperativnom periodu, razvijaju edeme na ekstremitetima. Nakon ezofagektomije, ukoliko se bolesnik preopteretiti tečnostima, osim otoka na ekstremitetima dolazi do stvaranja intersticijalnog edema pluća (36, 64).

1.5.2. Obezboljavanje bolesnika u postoperativnom periodu

Kupiranje postoperativnog bola je jako važno. Inicijalno, akutni nocioceptivni bol koji nije dobro kupiran može kasnije da pređe u hronični. Mehanizam nastanka akutnog postoperativnog bola je kompleksan. Prisutan je kod bolesnika nakon hirurške procedure, a može biti povezan sa prisustvom hirurške rane, torakalnih ili abdominalnih drenova, katetera, kao i osnovnom bolešću (65).

Postoperativni akutni bol traje do sedam dana od hirurške intervencije, ali ako traje duže od tri meseca bol se definiše kao hroničan postoperativni (65).

Vrsta operativnog zahvata utiče na stepen postoperativnog bola. Bol nakon endoskopskih intervencija (torakoskopije i laparoskopije) je očekivano manjeg inteziteta nego nakon otvorene hirurgije (torakotomije/ laparotomije). Bez obzira na minimalno invazivni hirurški pristup, intenzitet i kvalitet bola je različit u zavisnosti da li je bol parijentalni ili viscelarni, statički ili dinamički (65). Osim dominantno nocioceptivne komponente, akutni bol može biti i neuropatski, a može se javiti i kao posledica inflamatornih procesa.

Mehanizmi postoperativnog akutnog bola su: spinalna senzitivizacija, C i Aδ vlakna koja su nepobuđena za bol, neuroplastične promene u mozgu (thalamus) i epigenetska modulacija (65). Neposredno nakon hirurškog zahvata 80% bolesnika prijavljuje akutni postoperativni bol. Visok procentat bolesnika (88%) bol opisuje kao umeren do ekstremno jak, dok blag bol prijavljuje svega 20-29% bolesnika (65). Kako bi bolesnik što bezbednije prošao kroz postoperativni period, jako je bitno da bol bude adekvatno kupiran, posebno nakon ezofagektomije. Osim što značajno utiče na psihi i komfor bolesnika, odsustvo bola je važno kako bi se sprovela rana mobilizacija, bolesnik adekvatno kašljao i iskašljavao, sprečio se razvoj atelektaza (8, 9). Loše kupiran bol utiče i na kardiovaskularni sistem (koronarna ishemija, infarkt miokarda), respiratorni sistem (hipoventilacija, razvoj respiratornih infekcija), gastrointestinalni sistem (smanjenje motiliteta creva što vodi ka ileusu, mučnini i povraćanju) i renalni sistem (urinarna retencija, oligurija). Depresija i anksioznost su psihičke komponente koje se razvijaju u prisustvu bola (66). Pokazano

je da ukoliko je akutni postoperativni bol nedovoljno kupiran dolazi do razvoja hroničnog postoperativnog bola u 10% do čak 60% slučajeva nakon rutinskih hirurških procedura.

Hronični bol je najčešće, za razliku od akutnog nociceptivnog bola, neuropatski. Nezavisni faktori za razvoj hroničnog postoperativnog bola su: predispozicija, psihosocijalni faktori (očekivanje da boli, strah, prethodna loša iskustva, ženski pol, mlađe osobe, socijalno okruženje), vrsta hirurške intervencije (66). Torakotomija/ torakoskopija je hirurški rez u dobro inervisanom delu tela, te je jako bolna i incidenca postoperativnog hroničnog bola očekivano je viša u odnosu na druge hirurške procedure (67). Hronični bol posle torakotomije i bolni sindrom su jedne od bitnih komplikacija ove procedure, i značajno utiču na kvalitet života bolesnika. Trenutna je preporuka da se torakotomije/ torakoskopije rade u kombinaciji sa regionalnom anestezijom i zajedno sa postoperativnom multimodalnom terapijom bola primena TEA predstavlja zlatni standard kod ovih bolesnika (67). Monitoring postoperativnog bola je jako važan. Podrazumeva svakodnevni oblik bolesnika od strane službe koja je odgovorna za kontrolu postoperativnog bola ili ukoliko u ustanovi još nije osnovana ovakva služba, od strane ordinirajućeg lekara. Lekar u razgovoru sa bolesnikom utvrđuje lokalizaciju, intenzitet, trajanje, prirodu i širenje bola, kao i uticaj bola na funkciju bolesnika (67-69). U današnje vreme, na tržištu postoji nekoliko aparata koji se koriste za procenu intenziteta i kvaliteta bola, ali su pre svega vezani za sedirane bolesnike (bolesnike u operacionim salama ili u jedinicima intenzivnog lečenja). Njihova pouzdanost i preciznost još nije u potpunosti pokazana, ali su studije za sada pokazale obećavajuće rezultate (69). Monitoring bola je neophodan kako bi se odredila najbolja terapija i definisalo njeno trajanje. Takođe, ovakvi monitorinzi su važni u okviru istraživanja o bolu. Skale i upitnici su najčešće korišćenje za procenu bola. Akutni bol se procenjuje u miru (statički bol) i tokom pomeranja, tj. kretanja (dinamički bol). Statička procena bola ukazuje na komfor bolesnika, a dinamička njegovu funkcionalnost i stepen rizika za nastanak postoperativnih komplikacija. Najčešće korišćene skale za procenu bola su numerička skala za procenu bola (Numeric rating scales- NRS) i vizuelna analogna skala za procenu bola (Visual analogue scale – VRS) (70). Bol je subjektivan doživljaj i ove skale nisu upotrebljive kod pedijatrijskih bolesnika, dementnih osoba, bolesnika sa kognitivnim poremećajima, kritično obolelih koji su sedirani, kao i u slučaju postojanja jezičke barijere (70). Navedeni upitnici za bol su jednodimenzionalni. Postoje i multidimenzionalni upitnici za procenu bola: Mek Gilov upitnik za bol (Mc Gill Pain Questionnaire), skraćena forma Mek Gilovog upitnika (Short Form McGill Pain Questionnaire), kartice za procenu intenziteta bola (The Memorial Pain Assessment Card). Multidimenzionalni upitnici podrazumevaju korišćenje više komponenti za određivanje bola (senzornu, afektivnu, evolutivnu formu, kao i sam intenzitet bola) (71). Iako precizniji, ovi upitnici se retko koriste u praksi zbog svoje kompleksnosti. Najčešće korišćen upitnik je NRS za procenu bola (71). Kao što je već spomenuto kombinovana anestezija (opšta endotrahealna anestezija i regionalna anestezija) je preporučena vrsta anestezije za torako-abdominalne operacije. Tehnike regionalne anestezije mogu biti torakalna epiduralna analgezija, paravertebralni blok, blok musculus erector spine, intrakostalni blokovi, intrapleuralna analgezija. Danas se najčešće koriste prve tri navedene procedure regionalne anestezije. U postoperativnom periodu, primena multimodalne analgezije je “zlatni standard”. Torakalna epiduralna analgezija je najčešće korišćena tehnika. Za kupiranje bola, koristi se smeša lokalnog anestetika i opioida. Kombinacije koje se najčešće koriste su bupivakain, levobupivakain ili ropivakain u kombinaciji sa ili bez opioidom (fentanilom ili sufentanilom). Koncentracije koje se koriste za postoperativnu analgeziju su manje nego intraoperativno. Kao dodatak torakalnoj

epiduralnoj analgeziji često se propisuje paracetamol, metamizol i nesteroidni anti-inflamatorni analgetici (NSAIL). Prema literaturi, NSAIL ne bi trebalo koristiti rutinski u otklanjanju postoperativnog bola u prvih 48h nakon operacije zbog svojih neželjenih dejstava (inhibicija sinteze “dobrih” prostanglandina, povećan rizik od krvarenja i razvoja akutnog bubrežnog oštećenja) (72). Primena pumpi za kontrolu analgezije od strane samog bolesnika je preporučena (eng. *patient-controlled analgesia* – PCA). Ova pumpa se može koristiti za administraciju lekova epiduralno, intravenski ili putem perifernog katetera. Pokazano je da bolesnik ima bolju kontrolu bola kada se koristi analgezija putem PCA nego kada se primenjuje na tradicionalni način (kontinuirano sa fiksnom dozom ili u određenim vremenskim intervalima) (50, 73). Primena torakalne epiduralne anestezije dovodi do smanjenja inflamatornog odgovora na stres (50, 74). Kontinuirana epiduralna analgezija bolje reguliše postoperativni akutni bol, snižava inflamaciju (IL-1 β i IL-6) i dovodi do manje izražene supresije limfocita (50). Kako bi se postigli povoljni efekti, plasiranje torakalnog epiduralnog katetera je preporučeno u nivou Th 5-6, Th 6-7 i Th 7-8 (56). Ranije se smatralo da primena torakalne epiduralne anestezije dovodi do povećanog rizika za nastanak nekroze želudačnog transplanata (75). Primena torakalne epiduralne analgezije omogućava ekstubaciju bolesnika na operacionom stolu i ranu mobilizaciju (76). Takođe, bolesnici sa torakalanom epiduralnom analgezijom su ocenjivali svoj osećaj bola nižim vrednostima na NRS od bolesnika koji su dobijali sistemsku opioidnu analgeziju kod ezofagektomije (58). Smatra se da je paravertebralna blokada kao i blokada musculus erector spine jednako dobra alternativa torakalnoj epiduralnoj analgeziji (57, 77). Izbegavanje primene opioida je imperativ tokom perioperativnog perioda, kako bi se izbegla njihova neželjena dejstva (usporava motilitet creva, povećava incidencu razvoja postoperativne mučnine i povraćanja, promoviše postoperativnu respiratornu depresiju) (73, 78, 79). Elementi zvaničnog ERAS protokola za postoperativni period su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Elementi zvaničnog ERAS protokola za hirurgiju jednjaka (postoperativna faza) (6)

Element	Preporuka	Nivo preporuke
Jedinica intenzivnog lečenja (JIL)	Individualna procena za prijem bolesnika u JIL, nema potrebe da svi bolesnici rutinski budu primljeni u JIL (ukoliko postoji poluintenzivna jedinica lečenja koja može da podrži bolesnike koji imaju nizak rizik za razvoj postoperativnih komplikacija)	Jak
Kontrola bola kod ezofagektomije	Torakalna epiduralna analgezija je prvi izbor za kontrolu bola Paravertebralna analgezija (paravertebralni blok) je odgovarajuća alternativa torakalnoj epiduralnoj analgeziji Acetaminofen - regularna primena u postoperativnom periodu Nesteroidni antiinflamatorni lekovi – prema bolesniku i indikacijama i kontraindikacijama Gabapentinoidi se mogu primeniti u postoperativnom periodu (limitirani podaci o upotrebi) Ketamin se može primeniti u postoperativnom periodu (neophodno još studija) Magnezijum se može primeniti kao deo postoperativne analgezije, ali su neophodne dodatne studije Infuzija lidokaina možda ima efekta, neophodne dalje studije	Jak Jak Slab Slab Slab Slab Slab
Postoperativna rana ishrana: oralna verusus jejunostoma	Započinjanje rane enteralne ishrane	Jak
Rana mobilizacija	Rana mobilizacija bi trebalo da se započne čim pre koristeći standardizovan i struktuiran pristup sa dnevnim zadatim ciljevima	Jak
Uloga multidisiplinarnog standardizovanog kliničkog pristupa	Multidisiciplinarni tim koji je standardizovao protokol za sve elemente	Jak
Nadzor	Nadzor nad spovođenjem protokola	Jak
Postoperativna mučnina i povraćanje	Primena profilakse kod viskorizičnih bolesnika bi mogla da smanji postoperativnu mučninu i povraćanje. Preporučena je kombinovana terapija. Ukoliko je prisutna postoperativna mučnina i povraćanje antagonisti 5-hidoksitriptaminskih (5HT3) receptora su preporučeni	Jak
Beta blokada	Trenutne preporuke su da se beta blokatori nastave ceo perioperativni period kod bolesnika koji su već bili na hroničnoj terapiji i kod viskorizičnih bolesnika sa koronarnom bolesti.	Jak
Profilaksa atrijalne aritmije	Rutinska profilaksa amiodaronom u svrhu prevencije atrijalnih aritmija nije indikovana. Primena antiaritmika bi trebala da bude individualna, neophodno je prepoznati i indikovati u zavisnosti od samog bolesnika i pojave aritmije.	Srednji
Profilaksa tromboembolija	Rutinska primena niskomolekularnog heparina je indikovana. Trebalo bi je započeti 2-12h pre operacije i nastaviti sa rutinskom primenom 4 nedelje posle operacije. Niskomolekuralni heparin bi trebalo ordinirati 12h pre planiranog plasiranja epiduralnog katetera i 4h posle vađenja epiduralnog katetera.	Jak

1.6. Komplikacije

Najčešće postoperativne komplikacije posle ezofagektomija su plućne komplikacije, odnosno pneumonija. Incidenca pneumonije iznosi oko 15 do čak 60%, po nekim istraživanjima (80). Nekoliko radova je pokazalo da je incidenca pneumonija niža nakon minimalno invazivne hirurgije (80, 81). Takođe, radovi su pokazali da primena torakalne epiduralne anestezije i ciljana nadoknada cirkulatornog volumena mogu uticati na smanjenje postoperativnih komplikacija (36, 80). Intraoperativna protektivna mehanička ventilacija sa korišćenjem rekrutment manevra na kraju jednodrućne ventilacije i na kraju operacije smanjuje rizik od nastanka velikih postoperativnih plućnih komplikacija (82). Definicije za uspostavljanje dijagnoze pneumonije su različite. Izgleda da postojeća definicija koju preporučuje centar za kontrolu i prevenciju bolesti (eng. *Centers for disease control and prevention- CDC*) nije u potpunosti adekvatna kod bolesnika nakon ezofagektomije. Nedovoljno jasna definicija ili korišćenje različitih definicija za dijagnozu pneumonije dovodi do referisanja različitih incidenca postoperativne pneumonije (83). Poslednjih godina se pokušava definisati skor koji će biti najpribližniji za dijagnozu pneumonije nakon ezofagektomije sa rekonstrukcijom (84, 85). Plućne komplikacije se mogu podeliti na velike i male plućne komplikacije. Velike plućne komplikacije podrazumevaju: pneumoniju, akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), reintubaciju, pleuralni izliv koji zahteva torakalanu drenažu, pneumotoraks koji zahteva torakalanu drenažu, empijem pleure, plućni edem (86). Male plućne komplikacije su: atelektaza i pleuralni izliv koji nije zahtevao intervenciju (86).

Dehiscencija ezofago-gastro anastomoze, kao i nekroza gastričnog transplantata je druga najčešća velika komplikacija. Trebalo bi napomenuti da i različite incidence "leak" sa ezofago-gastrične anastomoze dolaze usled različitih definicija. Neki autori referišu dehiscenciju ezofago-gastrične anastomoze samo ako se ona potvrdi nekom od "imaging" metoda ili ezofago-gastričnom duodenskopijom, za razliku od drugih koji su manje restriktivni i koji proglašavaju "leak" sa anastomoze čim bolesnik ima period febrilnosti bez jasnog uzorka.

Srčane aritmije su relativno česta komplikacija nakon hirurgije jednjaka i mogu ugroziti bolesnika ako se ne kupiraju brzo. Njihov nastanak se povezuje sa manipulacijama na i oko miokarda tokom same operacije, dehidriranim ili preopeterećenim tečnostima bolesnikom, ili sa već nekom postojećom komplikacijom (npr. pneumonija ili dehiscencija ezofago-gastro anastomoze). Odgovarajuća hirurška tehnika je prva mera prevencije za nastanak dehiscencije ezofago-gastro anastomoze. Intratorakalna anastomoza ima manji rizik od dehiscencije nego cervikalna kod minimalno invazivnog pristupa koji se izvodi zbog karcinoma na srednjem, distalnom ili ezofago-gastričnom prelazu (87). Intraoperativno i postoperativno praćenje od strane anesteziologa kod ovih bolesnika je od velike važnosti kako bi se tokom celog perioperativnog perioda obezbedila optimalna perfuzija gastričnog transplantata i regije oko ezofago-gastro anastomoze (79).

Ostale komplikacije koje se mogu ubrojati u veliki morbiditet su infarkt miokarda, plućna embolija, infekcije koje prolongiraju ostanak u bolnici, sepsa, akutna bubrežna infekcija koja zahteva dijalizu, delirijum. Pokazano je da sama primena ERAS protokola može da snizi incidencu postoperativnog morbiditeta (88). Mortalitet nakon ezofagektomije je visok, obično je oko 5%, ali doseže i do 18,9% unutar 90 dana od operacije (89). Ni jedna studija do sada nije pokazala da primena ERAS protokola smanjuje postoperativni mortalitet, ali jeste morbiditet i dužinu boravka u bolnici (88).

1.7. Implementacija ERAS protokola i neophodnost multidisciplinarnog tima

Implementacija ERAS protokola za hirurgiju jednjaka je kompleksna. Zahteva multidisciplinarni pristup i posvećenost svih članova tima (hirurga, anesteziologa, fizijatra, medicinskih sestara i medicinskih tehničara). Za potpuno sprovođenje ERAS protokola svaki član tima je podjednako važan i saradnja među svim članovima mora biti stalna. Neophodno je primenu svih elemenata ERAS protokola prilagoditi svakom bolesniku ponaosob. Anesteziolog ima važnu ulogu jer je neophodan tokom celog perioperativnog perioda (optimizacija bolesnika za hiruršku proceduru, intraoperativna i postoperativna optimizacija). Ciljna nadoknada cirkulatornog volumena je neophodna u svim fazama, posebno tokom faza ekstremnog hirurškog stresa, a to je intraoperativni i postoperativni period.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje ima za cilj da ispita incidencu postoperativnih plućnih i srčanih komplikacija nakon ezofagektomije sa rekonstrukcijom nakon uvođenja ERAS protokola sa posebnim osvrtom na perioperativnu nadoknadu tečnosti i tehniku anestezije kojom se daje što manja količina opioida.

Hipoteza je da primenom intraoperativne ciljane nadoknade cirkulatornog volumena, postoperativnim održavanjem bilansa tečnosti "blizu nule" i smanjenom primenom opioida u okviru ERAS protokola će se smanjiti incidenca postoperativnih plućnih komplikacija, posebno pneumonije, srčanih komplikacija, kao i ukupnog velikog morbiditeta.

Ciljevi istraživanja su:

1. Određivanje faktora rizika i učestalosti postoperativnih plućnih i srčanih komplikacija kod ezofagektomije sa gastroplastikom u prvih 30 dana u zavisnosti od tehnike anestezije, načina nadokande tečnosti i perioperativne upotrebe vazopresora.
2. Određivanje učestalosti ukupnog morbiditeta, dehiscencije ezofagogastrične anastomoze i drugih hirurških komplikacija (krvarenje, nekroza gastričnog grafta), velikih i malih plućnih komplikacija, i nehirurških komplikacija (delirijum, akutna bubrežna insuficijencija koja zahteva dijalizu).
3. Određivanje 30- i 90-dnevnog mortaliteta.

3. METODOLOGIJA

3.1. Studijska populacija

Ovo retrospektivno istraživanje je rađeno na Klinici za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška u periodu od decembra 2017. do marta 2021. godine. Svi bolesnici koji su primljeni pod dijagnozom karcinoma jednjaka su bili procenjivani da li su za ulazak u studiju. Bolesnici starosti od 18 do 80 godina sa gastričnim transplantatom su uključeni u istraživanje. Isključujući kriterijumi su bili hronična bubrežna insuficijencija koja je zahtevala hemodijalizu, i gubitak većeg dela podataka. Istraživanje je odobreno od strane etičkog komiteta Univerziteskog kliničkog centra Srbije (broj 88/46). Pisani informisani pristanak za studiju je dobijen od svih učesnika. Podaci su delom prikupljeni retrospektivno, a delom prospektivno, i retrospektivno su analizirani.

Bolesnici su podeljeni u dve grupe prema primeni ERAS protokola. Bolesnici koji su lečeni po ERAS protokolu ceo perioperativni period su uključeni u ERAS grupu, a bolesnici kod kojih je primenjen protokol koji je bio standardan za hirurgiju jednjaka su činili kontrolnu grupu.

Hirurški minimalno invazivni pristup u hirurgiji jednjaka na Klinici za Digestivnu hirurgiju počeo se primenjivati od 2016. godine. Implementacija pojedinih elemenata ERAS protokola je predstavljena januara 2017., ali bez implementacije svih anestezioloških elemenata. Tri anesteziologa su obučavana da koriste napredni minimalno invazivni monitoring i torakalnu epiduralnu analgeziju, kao i da primene sve mere ERAS protokola u sve tri perioperativne faze, u periodu od januara 2017. do novembra 2017. Ovaj period je poznat kao kriva učenja, te bolesnici iz ovog perioda nisu uključeni u istraživanje. Kontrolnu grupu su činili bolesnici koji su podvrgnuti standardnom tretmanu koji se primenjivao na klinici za ovu vrstu hirurških intervencija. Ukoliko je postojao nutritivni rizik, bolesnici obe grupe bi dobijali nutritivnu terapiju.

Iz ERAS grupe anesteziolog je ordinirao terapiju od dana pred operaciju do otupsta, dok je bolesnicima u kontrolnoj grupi anesteziolog ordinirao terapiju dan pred operaciju, intraoperativno, dok je postoperativno terapija vođena uglavnom od strane ordinirajućeg hirurga sa odeljenja. Bolesnici su bili uključivani u ERAS ili kontrolnu grupu dan pre hirurgije prema dodeljenom anesteziologu koji će biti u operacionoj sali. Raspored anesteziologa za operativni program je određivan nasumično.

3.2. Hirurška procedura

Hirurška procedura je podrazumevala transtorakalnu ezofagektomiju sa intratorakalnom ezofago-gastričnom anastomozom (Ivor Lewis operacija) ili cervikalnom ezofago-gastričnom anastomozom (operacija po McKeowen). Pojedinačni slučajevi su rađeni iz levog grudnog koša (Garloc-Sweet) kako bi se obezbedila bolja vizuelizacija. Sve procedure su rađene ili otvorenim ili minimlano invazivnim pristupom. Minimlano invazivni pristup je podrazumevao i hibridne procedure (laparoskopiju sa torakotomijom ili laparotomiju sa torakoskopijom) ili potpuno minimalno invazivni pristup (laparoskopiju sa torakoskopijom). Ezofago-gastrična anastomoza

je u srednjem torakalnom delu je učinjena pomoću cirkulatornog staplera, dok je cervikalna anastomoza učinjena pomoću linernaog staplera.

“Two field” limfadenektomija je bila standardni protokol disekcije limfnih čvorova.

3.3. ERAS protokol i protokol uobičajenog tretmana za hirurgiju jednjaka

Na Klinici za digestivnu hirurgiju ERAS protokol sa većinom hirurških elemenata je počeo da se primenjuje od januara 2017, kada su počeli da se uvode i anesteziološki elementi. Na prijemu u bolnicu, svi bolesnici su bili evaluirani od strane hirurga i anesteziologa kada su mu i predočene sve procedure koje je neophodno primeniti tokom lečenja. Takođe, po prijemu u bolnicu kod svih bolesnika je učinjen nutritivni skrining test - 2002 (eng. *Nutritional Screening test* – NRS-2002) kako bi se prepoznali bolesnici koji su u malnutriciji ili u visokom riziku od razvoja malnutricije. Ukoliko je NRS-2002 skor bio ≥ 3 , započinjana je neka vrsta nutritivne terapije (primena oralnih nutritivnih suplemenata, enteralna ili parenteralna ishrana) u zavisnosti od prisustva opstrukcije na gastrointestinalnom traktu ili dostupnosti puta za enteralnu nutritivnu terapiju.

Ukoliko je peroralni unos bio moguć, bolesniku je uz hiperprotinske dijetе, propisivan oralni nutritivni suplementi kao dodatak. S druge strane, ako peroralni unos nije bio dozvoljen, ili dovoljan (ciljani energetska unos peroralnim putem nije ostvaren), obezbeđivan je enteralni unos. Kod bolesnika kod kojih enteralni unos nije bio moguć, primenjivana je preoperativna parenteralna nutritivna terapija. Preoperativna nutritivna terapija je trajala minimum 10 do 14 dana, a kod teško pothranjenih bolesnika i tri do četiri nedelje. Teško pothranjeni su bili pripremljeni za operaciju tek kada se konstatovalo da su iz faze katabolizma prešli u fazu anabolizma. Faza anabolizma je proglašavana kada su bolesnici dobijali na kilaži, bez prisustva otoka na ekstremitetima i ukoliko su vrednosti uree i kreatinina porasle do referentnih ili skoro referentnih granica, u odsustvu dehidriranosti i akutnog bubrežnog oštećenja.

Svim bolesnicima je dan pre operacije propisivano 1000ml Hartamnog rastvora, bez obzira na dozvoljen peroralni unos čvrste hrane do 12h pre operacije i bistrh rastvora bogatih ugljnim hidratima 2h pre operacije. Per oralni unos nije dozvoljen samo kod bolesnika kod kojih je postojala apsolutna kontraindikacija. Pre uvoda u anesteziju, svi bolesnici su bili ocenjeni ASA skorom (eng. *The American Society of Anesthesiologists score*), POSSUM skorom (eng. *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity*), PER skorom (eng. *Preoperative esophagectomy risk score*) (90), RCRI (eng. *Revised Cardiac Risk Index*) skorom, ARISCAT (eng. *Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia*), Azzoruax skorom, PPRS (eng. *postoperative pneumonia risk score*) skorom.

Procenjivan je i metabolički ekvivalent (MET) i šestominutni test hoda (eng. *6 minutes test walking* - 6MTW). Preoperativni rendgenski snimak pluća, izveštaj kardiologa sa elektrokardiogramom (EKG), krvna slika, biohemijski panel (glukoza, urea, kreatinin, bilirubini, proteini, albumini, elektroliti, transaminaze, C-reaktivni protein), koagulacioni status (aktivirano protrombinsko vreme - aPTT, protrombinsko vreme - PT, internacionalni odnos - INR). Ovo su bili obavezni pregledi i analize kod bolesnika obe grupe. Spirometrija i ultrazvuk srca su bili neophodni kod pojedinih bolesnika i ciljano su traženi kao dodatne procedure.

U ERAS grupi, torakalni epiduralni kateter je plasiran kod svih bolesnika, osim ukoliko nije postojala apsolutna kontraindikacija (91), ili, iz nekog razloga, nije bilo tehnički moguće plasirati epiduralni kateter. Torakalni epiduralni kateter je plasiran pre uvoda u anesteziju, u intervertebralnom nivou toarkalnih pršljenova Th 5-6, Th 6-7, Th 7-8. Bolesnik je postavljen u sedeći položaj, tako da savije torakalnu kičmu kako bi približio epiduralni prostor koži. Bolesnik se zamoli da savije glavu put napred da brada dodiruje grudi, i da šakama dodiruje svoja kolena (druga opcija – da ukrsti ruke kako bi šakama dodirivao suprotno koleno) (Slika1).



A



B

Slika 1. A- Položaj bolesnika za plasiranje epiduralnog katetera, B- Tunelizovan epiduralni kateter

Primarni pristup za plasiranje torakalnog epiduralnog katetera je bio medijalni, ali ukoliko nije bilo moguće medijalnim pristupom plasirati torakalni epiduralni kateter, prelazilo se na paramedijalni pristup. Po plasiranju katetera, primenjena je test doza od 2ml 2% lidokaina. Potom je bolesnik postavljan u ležeći položaj, i administriran je bolus od 0,25% levobupivacaine 5ml. Svi uvodi u anesteziju su izvedeni propofolom 2mg/kg, fentanil 3-4mcg/kg, rokuronium 0.6-1.2mg/kg. Uvod u anesteziju je bio identičan u kontrolnoj grupi kao i u ERAS grupi. Za održavanje anestezije korišćen je sevofluran MAC 1-1,2Vol%. Kod većine bolesnika je primenjen bispektralni indeks (BIS) za kontrolu dubine anestezije i održavan u rasponu 40-60. Nastavljena je kontinuirana infuzija levobupivacaine 0,125%+2mcg/ml fentanila 5-12ml/h u zavisnosti od potreba bolesnika. U slučaju neefikasnosti torakalne epiduralne anestezije ili ukoliko kod bolesnika nije plasiran epiduralni kateter, analgezija je postizana bolusima fentanila prema potrebama bolesnika i hemodinamskom odgovoru. U kontrolnoj grupi za analgeziju je korišćen fentanil u bolusima, prema potrebi bolesnika i hemodinamskom odgovoru.

Intraoperativno zagrevanje je primenjivano kod svih bolesnika, sa ciljem održavanja telesne temperature iznad 36C.

Za vreme torakalnog dela operacije, jednoplućna ventilacija je primenjivana kada god ju je bolesnik tolerisao (nije se razvila hipoksemija niti je bolesnik bio hemodinamski nestabilan). Za obezbeđivanje jednoplućne ventilacije korišćen je dvolumenski tubus za levi bronh (Slika 2A). U ERAS grupi, nakon plasiranja, pozicija dvolumenskog tubusa je uvek proveravana fiberoptičkim bronhoskopom, dok je u kontrolnoj grupi korišćen u zavisnosti od sklonosti anesteziologa. U slučaju otežane intubacije, tubus nije menjan pre torakalnog dela nego je plasiran endobronhijalni bloker (Arndt endobronchial set, Cook medical, USA) pod kontrolom fiberoptičkog bronhoskopa (Slika 2B).

Svi bolesnici su ventilirani zadatim inspiratornim volumenom (tidal volume - V_t) 7-8ml/kg idealne telesne mase na abdominalnom delu, dok je na torakalnom delu primenjena protektivna mehanička ventilacija sa V_t -5-6ml/kg predviđene telesne mase, PEEP>5cmH₂O, sa ciljnom SpO₂>91% i permisivnom hiperkapnijom. Rekrutment manevar sa PEEP od 18-20cmH₂O oko 25s za razduvavanje pluća nakon jednoplućne ventilacije bio je obigatoran kod svih bolesnika u ERAS grupi, dok je u kontrolnoj grupi način za razduvavanje pluća obično bio manuelan (pomoću samoširećeg balona). Ventilacija je kontrolisana respiratornom frekvecnom kako bi se end-tidel CO₂ održavao između 3,5-6kPa. Na kraju operacije, u obe grupe cilj je bio ekstubacija u operacionoj sali (Tabela 4).



A Autorova arhiva



B Autorova arhiva



C Autorova arhiva

Slika 2. A - dvolumenski tubus, B- endobronhijalni bloker- položaj spolja, C-endobronhijalni bloker- položaj u bronhu

Tabela 4. Protokol ERAS grupe i standardnog tretmana za anesteziju i postoperativni oporavak u hirurgiji jednjaka na Klinici za digestivnu hirurgiju-Prva hirurška

Intervencija	ERAS grupa	Kontrolna grupa
Preoperativni period		
Konsultacije pre prijema u bolnicu	Obligatorno	
Procena nutritivnog rizika	Nutritional Risk Screening-2002 (NRS-2002)	
Preoperativna nutritivna terapija	Kod bolesnika ocenjenih NRS 2002 \geq 3, primenjuje se preoperativna nutritivna terapija (sip, enteralna ili parenteralna ishrana).	
Procena kardiopulmonalnog rizika	6 minutni test hoda (6 minute test walk- 6MTW); UZ srca ako je potreban	
Respiratorna fizikalna terapija	Bolesnici sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća (HOBP)	
Izbegavanje preoperativnog gladovanja	Čvrsta hrana je dozvoljena 12h pre hirurgije dok su bistri rastvori dozvoljeni 2h pre uvida u anesteziju (preoperativni bistri rastvori sa visokom koncentracijom ugljenih hidrata). Izuzetak su bolesnici koji imaju opstrukciju na nivou jednjaka	
	Kod svih bolesnika	Kod pojedinih bolesnika
Bez rutinke mehaničke pripreme creva	Obligatorno	
Vreme hirurgije nakon neoadjuvantne terapije	Vreme čekanja na hiruršku proceduru je 3-6 nedelja	
Intraoperativni period		
Antibiotska profilaksa	30 minuta pre hirurške incizije kod svih bolesnika (antibiotik druge generacije cefalosporina)	
Minimalno invazivni ili otvoreni hirurški pristup	Tubulizacija želuca sa "two-field" limfadenektomijom	
Izbegavanje benzodiazepina u premedikaciji	Bez primene benzodiazepina	Premedikacija benzodiazepinima
Anestezioološka tehnika	Volatilna anestezija, bispektralni indeks (BIS)	
Anestezija sa štednjom opioida	Torakalna epiduralna anestezija, nivo između Th5 i Th8	Bez štednje opioida (opoidna analgezija)
Ciljana nadoknada cirkulatornog volumena	Ciljana nadoknada cirkulatornog volumena (LiDCO rapid)	Bez ciljane nadoknade cirkulatornog volumena
Jednoplućna ventilacija (One-lung ventilation -OLV)	Vt-5-6ml/kg PBW, Ppeak-35cmH ₂ O, Pdriving \leq 15cmH ₂ O, PEEP>5cmH ₂ O na ventiliranom plućnom krilu, rekrutment manevar nakon OLV	
	Kod svih bolesnika	Kod pojedinih bolesnika
Intraoperativno zagrevanje	Održavanje temperature tela \geq 36C°	
Ekstubacija u operacionoj sali	Ekstubacija na kraju hirurške procedure	
	Kod svih bolesnika	Kod pojedinih bolesnika
Postoperativni period		
Rana mobilizacija	Na 1. postoperativnom danu (POD 1)	Od 2. postoperativnog dana (POD 2)
Izbegavanje opterećenje tečnostima	Održavanje postoperativnog bilansa tečnosti "blizu nule"	Liberalna nadoknada tečnostima
Rano uklanjanje nazogatrične sonde	POD 2	
	Kod svih bolesnika	Kod pojedinih bolesnika

Rano uklanjanje torakalnih drenova	POD od 3. do 5.	
Postoperativna kontrola bola	Torakalna epiduralna analgezija do POD 3 i paracetamol, cilj je NRS < 3, ukoliko je bol i dalje prisutan, „rescue“ terapija : metamizol, tramadol, morfin	Morfin, tramadol, paracetamol, metamizol, NSAID, cilj NRS < 3
Postoperativni rani per oralni unos	Oralni nutritivni suplementi na POD2, bez standardnog plasiranja jejunostome	
	Kod svih bolesnika	Kod pojedinih bolesnika
Postoperativna kontrola glikemije	Ciljna vrednost 6-10mmol/l	
Profilaksa tromboembolija	LMWH u dve podeljene doze. Tretman se započinje 12h pre hirurgije. POD3, LMWH se daje 12h pre i 4h nakon uklanjanja torakalnog epiduralnog katetera. LMWH administracija se nastavlja do otpusta iz bolnice	LMWH u dve podeljene doze na 12h Tretman se započinje 2h pre planirane hirurgije i nastavlja se do otpusta iz bolnice
Planiran otpust iz JIL	Na POD 1	Od POD 2

JIL- jedinica intenzivnog lečenja; Vt (eng. *tidal volumen*) – zadati volumen, PBW (eng. *predicted body weight*)- predviđena telesna masa, PEEP- pozitivan end-ekspiratorni pritisak, OLV (eng. *one lung ventilation*)- jednoplućna ventilacija, NSAID- nesteroidni antiinflamatorni lekovi, LMWH- (eng. *low molecular weight heparin*) niskomolekularni heparin, POD- postoperativni dan

Intraoperativna ciljana nadoknada tečnosti je primenjivana kod bolesnika u ERAS grupi. Plasirana je arterijska linija kod bolesnika u obe grupe i praćeno je invazivno merenje arterijskog krvnog pritiska. Za početno održavanje bilansa tečnosti preporuka je bila primena Hartmanovog rastvora u dozi od 3ml/kg/h u prvih sat vremena, a potom 1ml/kg/h tokom cele anestezije. U ERAS grupi je po plasiranju arterijskog katetera kroz a. radialis l. sin. ili u a.brachialis l.sin., priključen minimalno invazivni napredni hemodinamski monitoring LiDCORapid™ (LiDCOLtd, Covidien, Cambridge, UK), kako bi se primenila ciljana nadoknada cirkulatornog volumena. Po priključivanju LiDCORapid, izmerene su sledeće vrednosti CO, CI, SV, SVI, SVRI. Ciljne vrednosti su bile održavanje srednjeg arterijskog pritiska (eng. mean arterial pressure) $MAP \geq 65 \text{ mmHg}$, i $SVV < 13\%$ u odsustvu aritmija ili održavanje SVI unutar 10% od početnog. Poštovanje tolerancije tečnosti kod bolesnika je bio imperativ, i cilj je bio da se primeni onoliko tečnosti koliko je neophodno tek da bolesnik ne bude dehidriran, nepokušavajući da se dosegne puna optimizacija tečnostima. „Fluid challenge“ je primenjivan kristaloidima (Hartmanovi rastvor 250ml) samo ukoliko je $MAP \leq 65 \text{ mmHg}$ i vrednost SVI se spustila za 10% i više od osnovnog, bez cilja da se postigne puna optimizacija na Frank-Starlingovoj krivi. 5% albumin 250ml je primenjivan samo kada je $SVV > 13\%$ tokom abdominalne faze operacije ili $SVI < 33 \text{ ml/m}^2$ u torakalnoj fazi. Nakon toga, ukoliko su MAP i SVI i dalje imali vrednosti ispod 65mmHg, odnosno, 33 ml/m^2 , nastavljena je infuzija Hartmanovim rastvorom. U slučaju da je MAP nakon primene tečnosti i dalje ispod 65mmHg, sa stabilnim osnovnim SVI i $SVV < 10\%$ ili SVI iznad 33 ml/m^2 , uključivana je kontinuirana infuzija noradrenalina (Slika 3.). Pre uključivanja vazopresorne potpore noradrenalina, neophodno je bilo

isključiti prisustvo pneumotoraksa. Kontinuirana infuzija noradrenlina je primenjivana ako je bilo neophodno dati više od tri bolusa noradrenalina od 10mcg u kratkom vremenskom periodu (<30min). U kontrolnoj grupi, nadoknada se vršila po dosadašnjem protokolu sa održavanjem vrednostima $MAP \geq 65 \text{ mmHg}$, dok je izbor da li primeniti kristaloide, koloidne rastvore ili uključiti kontinuiranu infuziju noradrenalina zavisio od preferencija anesteziologa koji je taj dan bi zadužen za održavanje anestezije za ezofagektomiju.



A

Autorova arhiva



B

Autorova arhiva



C

Autorova arhiva

Slika 3. Minimalno invazivni napredni hemodinamski monitoring u operacionoj sali: A- za vreme torakoskopije, B- uobicajen nalaz tokom manipulacija u hijatusu, C- položaj bolesnika i hemodinamski monitoring za vreme torakalnog dela (torakotomije/torakoskopije)

Postoperativni menadžment tečnostima takođe se razlikovao po grupama (Tabela 4). U ERAS grupi postoperativni cilj je bio održavanje bilansa tečnosti „blizu nule“, kao i održavanje $MAP \geq 65 \text{ mmHg}$, kapilarnog punjenja $< 2 \text{ s}$, oksigenaciju centralne venske krvi ($ScvO_2$) $\geq 65\%$, i satne diureze $0,5 \text{ ml/kg/h}$. Ukoliko je vazopresorna potpora bila potrebna, prvi izbor je bila infuzija noradrenalina. Postoperativna terapija je propisivana od strane ordinirajućeg anesteziologa koji je bio zadužen za održavanje anestezije na operaciji tokom celog perioperativnog perioda. U kontrolnoj grupi, postoperativna terapija tečnostima je ordinirana prema individualnoj proceni intenziviste u JIL, ili hirurga ukoliko je bolesnik preveden na odeljenje. Cilj je bio da se obezbedi $MAP \geq 65 \text{ mmHg}$ i satna diureza od $0,5 \text{ ml/kg/h}$.

Bilans tečnosti podrazumeva razliku zbira izmerenih svih unetih tečnosti u bolesnika (intravenskim, enteralnim ili per oralnim putem) i zbira svih izmerenih izgubljenih tečnosti iz bolesnika (24h diureza, gubici na drenove, stolica). Kumulativni bilans tečnosti se računao u obe grupe do desetog postoperativnog dana, odnosno dok su bolesnici bili u bolnici ili koliko je bilo moguće adekvatno meriti dnevni bilans tečnosti usled dozvoljenog per oralnog unosa i izvađenog urinarnog katetera. Za potrebe ovog istraživanja zbog postizanja adekvantog broja podataka, bilans tečnosti je prikazan do 4. postoperativnog dana. Kumulativni bilans se merio na prvom danu POD1 od uvoda u anesteziju do 05h izjutra. Na drugom danu kumulativni bilans je bio od uvoda u anesteziju do drugog postoperativnog dana u 05h izjutra.

Praćeni su i sledeći parametri: početak mobilizacije kod bolesnika (cilj je bio da ustane i minimum prošeta pored kreveta), (slika 3) otpust iz JIL-a, otpust iz bolnice.

Kod obe grupe bolesnika je uzorkovana krv za arterijske gasne analize intraoperativno pred kraj abdominalnog dela i 10min nakon prelaska sa OLV na dvoplućnu ventilaciju tokom torakalnog dela operacije. Arterijske gasne analize i centralne venske gasne analize, su uzorkovane i 1h nakon izlaska iz sale i svako jutro u 8h naredna tri dana. Pored praćenja vrednosti pH, parcijalnog pritiska kiseonika (paO_2), parcijalnog pritiska ugljen-dioksida ($paCO_2$), laktata, SpO_2 i $ScvO_2$, računat je i gap pCO_2 (razlika $pvCO_2 - paO_2$), razlika saturacije hemoglobina kiseonikom u arterijskoj i centralnoj venskoj krvi ($SaO_2 - SvO_2$). Odnos ekstrakcije kiseonika se izračunava jednačinom $O_2ER = SaO_2 - ScvO_2 / SaO_2$. Radi lakšeg računanja nekada se koristi samo razlika $SaO_2 - ScvO_2$ što je primenjeno i u ovom istraživanju. Praćen je i $p50$ (predstavlja srednju tačku na krivi disocijacije oksihemoglobina i pokazuje afinitet kiseonika prema hemoglobinu). Kod odraslih osoba, referentne vrednosti $p50$ su $24-28 \text{ mmHg}$.

Praćene su laboratorijske analize inflamatornih parametara (leukociti, C-reaktivan protein, fibrinogen), kao i nivo albumina u prva tri postoperativna dana.



A



B



PCA pumpa

C

Slika 3. Bolesnica iz ERAS grupe u tranferu iz operacione sale do JIL nakon ezofagektomije, B- mobilizacija prvi postoperativni dan, C- mobilizacija prvi postoperativni dan uz korišćenje pacijent kontrolisane analgezije putem pumpe kroz epiduralni kateter (eng. *patient controlled analgesia- PCA*)

3.4. Definicija postoperativnih komplikacija

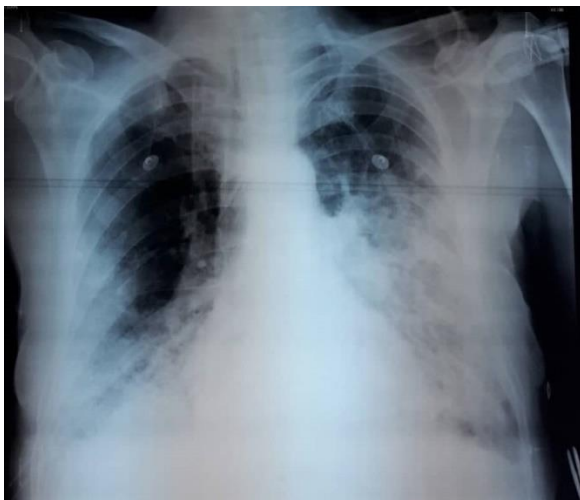
Ispitivana je učestalost morbiditeta, intersticijalnog plućnog edema, postoperativne pneumonije, dehiscencije ezofago-gastro anastomoze, i druge komplikacije koje su nastale tokom 30 dana nakon hirurgije. 30-dnevni i 90-dnevni mortalitet je definisan smrtnim ishodom koji je bio udružen sa tretmanom tokom 30 i 90 dana nakon hirurgije. Intersticijalni plućni edem je bio definisan promenama tipičnim za stazna pluća na rendgenskom snimku pluća i hipoksemijom ($SpO_2 < 91\%$) u odsustvu srčane dekompenzacije (Slika 4). Pneumonija je definisana prema trenutnim vodičima (92). Svi rendgenski snimci su pregledani od strane radiologa koji je opisivao promene na rendgenskom snimku pluća. Velike postoperativne plućne komplikacije su definisane kao pneumonija, akutni respiratorni distres sindrom, atelektaza, pleuralni izliv, empijem pleure, ili pneumotoraks koji je zahtevao intervenciju (Slika 5). U male postoperativne plućne komplikacije su ubrajane: atelektaza, pleuralni izliv ili pneumotoraks koji nije zahtevao intervenciju.

Srčane komplikacije su podrazumevale: poremećaj srčanog ritma (Slika 6), infarkt miokarda, edem pluća izazvan srčanom dekompenzacijom.

Hirurške komplikacije su definisane kao: dehiscencija ezofago-gastro anastomoze, nekroza gastričnog transplantata, krvarenje, hilotorkas, ili bilo koji događaj koji je zahtevao reintervenciju (92).

Hiperglikemija je definisana kao vrednost glukoze u krvi iznad 10mmol/l, a acidoza kada je $pH < 7,25$.

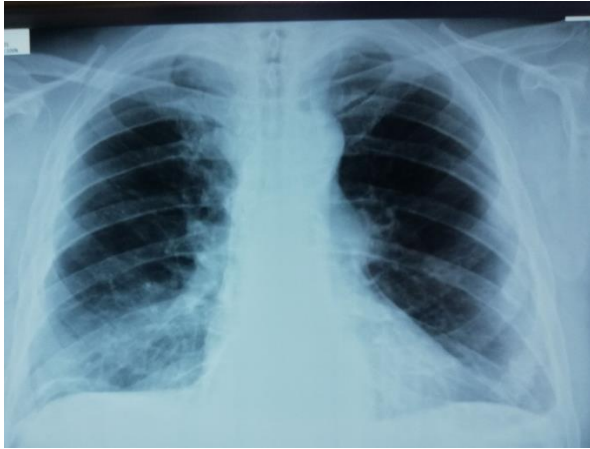
Veliki morbiditet su činili: velike plućne komplikacije, hirurške komplikacije, reintubacija, akutni infarkt miokarda, plućna embolija, akutno bubrežno oštećenje koje je zahtevalo hemodijalizu, sepsa, delirijum, akutna ishemija mozga, postoperativna aritmija, infekcija koja dovodi do prolongirane hospitalizacije.



Slika 4. Intersticijalni edem pluća



A Autorova arhiva



B Autorova arhiva



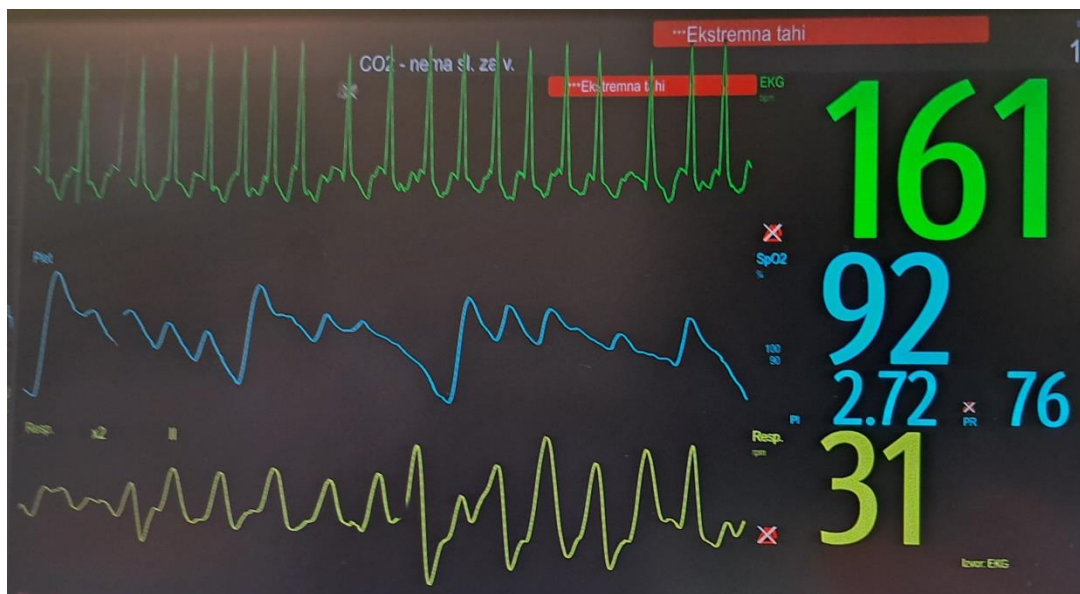
C Autorova arhiva

Slika 5. A- akutni respiratorni distres sindrom, B atelektaze, C- pneumonija sa pleuralnim izlivom



A

Autorova arhiva



B

Autorova arhiva

Slika 6. Poremećaji ritma nakon ezofagektomije (A i B)

3.5. Statistička analiza

Demografske karakteristike, komorbiditet, i ostali prikazani deskriptivni podaci (preoperativni i postoperativni) su izračunati pomoću deskriptivne statistike i prikazani kao frekvencije i proporcije. Koristeći Kolmogorov-Smirnov test, testirani su numerički podaci za određivanje normalne distribucije. Mann-Whitney test je korišćen za poređenje neparametrarskih numeričkih podataka. Nezavistan t-test je primenjen za poređenje parametarskih numeričkih varijabli. Kategorijalne varijable su analizirane pomoću Pearson chi-square testa ili Fisherovog testa. Univarijantna i multivarijantna logistička regresija je primenjena za statističku analizu razlike između grupe kojima je primenjen ERAS i grupe gde nije primenjen.

Univarijantna i multivarijantna logistička regresija je korišćena za statističku analizu razlike između grupa sa ili bez ERAS protokola. Sve testirane varijable sa statističkom značajnošću $p < 0,05$ u univarijantnom modelu su bile uključene u multivarijanti model. Statistička značajnost je smatrana za nivo poverenja $p < 0,05$. Za statističku značajnu razliku je uzeta vrednost od analiza je urađena pomoću IBP SPSS Statistics v28 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, Illinois).

4. REZULTATI

U periodu od decembra 2017. do marta 2021. na Klinici za digestivnu hirurgiju- Prva hirurška, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije je sukcesivno primljeno 157 bolesnika koji su oboleli od karcinoma jednjaka i planirani za ezofagektomiju sa rekonstrukcijom. Iz istraživanja su isključeni bolesnici stariji od 80 godina – 3 bolesnika, 3 bolesnika kojima je učinjena koloplastika i jedan bolesnik sa ezofagektomijom sa gastričnim konduitom i simultanom resekcijom kolona, dok je kod 8 bolesnika učinjena palijativna hirurgija. Uključena su 142 bolesnika u studiju. Prema prethodno definisanim isključujućim kriterijumima isključena su 2 bolesnika koja su bila na hroničnom programu dijalize, i isključeno je iz analize još 19 bolesnika kod kojih je izgubljena većina podataka neophodnih za praćenje i analizu. Preostalih 121 bolesnika su uključeni u studiju i učinjena je konačna analiza. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: ERAS grupa koja je obuhvatila 69 bolesnika i kontrolna grupa koja je uključila 52 bolesnika.

Nije bilo statistički značajne razlike u polu, godinama, telesnoj masi među bolesnicima ($p=0,934$; $p=0,604$; $p=0,1$, respektivno). Nije bilo statistički značajne razlike u komorbiditetu i stadijumu bolesti (Tabela 5). Postojala je statistički značajna razlika u ASA statusu između grupa - ERAS grupa je ocenjena statistički značajno višim ASA statusom ($p=0,005$) (Tabela 6). S druge strane, nije bilo statistički značajne razlike u POSSUM skor, iako su bolesnici iz ERAS grupe imali više vrednosti POSSUM skora, mediana [IQR] (18 [13-38] vs. 16 [13-30], $p=0,315$). U odnosu na medianu i IQR, nije postojala statistički značajna razlika među učinjenim skorovima i funkcionalnim testovima (Tabela 6). Postojala je statistički značajna razlika u PER skor, izračunat viši skor su imali bolesnici iz ERAS grupe ($p=0,032$) (Tabela 6). Važno je napomenuti da je samo kod 88 bolesnika izračunat PER skor (kod bolesnika gde nedostaje PER skor nije rađena spirometrija koja je sastavni deo PER skora).

Tabela 5. Karakteristike bolesnika

Karakteristike	Ukupan broj bolesnika n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
Demografske karakteristike				
Pol, muškarci (%)	102 (84.3)	58 (84.1)	44 (84.6)	0.934
Godine	65 [29-79]	64 [29-79]	65 [38-78]	0.604
Telesna masa, kg	72 [40-117]	76 [40-117]	70.5 [41-108]	0.100
Gubitak telesne mase, kg	8[0-32]	7[0-32]	9.5[0-30]	0.251
BMI	23.2 [15.2-39.6]	25.5 [15.2-39.6]	22.1 [16.2-34.6]	0.015
Konзумacija alkohola	16 (13,2)	10 (14,5)	6 (11.5)	0.09
Komorbidity				
Kardiovaskularni komorbidity				
Hipertenzija, n (%)	61 (50.4)	35 (50.7)	26 (50)	0.937
Koronarna bolest, n (%)	11 (9.1)	6 (8.7)	5 (9.6)	0.999
Aritmija, n (%)	26 (21.5)	14 (20.3)	12 (23.1)	0.712
Valvularne mane, n (%)	8 (6.6)	6(8.7)	2(3.8)	0.464
CMP, n (%)	9 (7.4)	5 (7.3)	4 (7.7)	0.999
Respiratorni komorbidity				
HOBP, n (%)	14 (11.6)	9 (13)	5 (9.6)	0.559
Emfizem pluća, n(%)	26 (21.5)	13 (18.8)	13 (25)	0.414
Astma, n (%)	5 (4.1)	4 (5.8)	1 (1.9)	0.39
Restrikcija pluća, n (%)	4 (3.3)	3 (4.3)	1 (1.9)	0.634
Bronhiektazije, n (%)	4 (3.3)	3 (4.3)	1 (1.9)	0.634
Fibrozne promene na MSCT pluća, n (%)	17 (14)	12 (9.9)	5 (9.6)	0.223
Dijabetes melitus, n (%)	12 (9.9)	5 (7.3)	7 (13.5)	0.358
Cerebralna vaskularna bolest, n (%)	6 (5)	4 (5.8)	2 (3.8)	0.699
Epilepsija, n (%)	2 (1.7)	2 (3)	0 (0)	0.506
Miotonija, n (%)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	0.999
Multipla skleroza, n (%)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	0.999
Poliomijelitis, Gillian-Barré, n (%)	2 (1.7)	2 (3)	0 (0)	0.506
Depresija, n (%)	4 (3.3)	3 (4.3)	1 (1.3)	0.634
Hipotireoidizam, n (%)	2 (1.7)	2 (3)	0 (0)	0.506
HBO, n(%)	6 (5)	5 (7.2)	1 (1.9)	0.235
Stadijum bolesti				
TNM stage, n (%)				
1/2	30 (24.8)	19 (27.5)	12 (23.1)	0.676
3/4	91 (75.2)	50 (72.5)	40 (76.9)	
Neoadjuvantna terapija, n (%)	26 (21.5)	15 (21.7)	11 (21.2)	0.938
Vrsta hirurgije, n (%)				
tMIE	57 (47.1)	39 (56.5)	18 (34.6)	0.046
Hibrid Ivor Lewis	40 (33.1)	22 (31.9)	18 (34.6)	
Otvorena Ivor Lewis procedura	17 (14.1)	5 (7.2)	12 (23.1)	
Garloc-Sweet procedura	3 (2.5)	1 (1.4)	2 (3.8)	
Ezofagektomija (McKeown)	4 (3.3)	2 (2.9)	2 (3.8)	

BMI (body mass index) - Indeks telesne mase, CMP-kardiomiopatija, HOBP- hronična opstruktivna bolest pluća, MSCT- multislajсна kompjuterizovana tomografija, HBO- hronično bubrežno oštećenje, tMIE- totalana minimalno invazivna ezofagektomija

Tabela 6. Preoperativni skorovi i funkcionalni testovi

Preoperativni skorovi	Ukupan broj bolesnika n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
NRS-2002	4 [2-6]	4 [2-6]	4 [2-6]	0.46
ASA status, n (%)				
1	2 (1.7)	2 (2.9)	0 (0)	0.005
2	55 (45.5)	23 (33.3)	32 (61.5)	
3	58 (47.9)	38 (55.1)	20 (38.5)	
4	6 (5)	6 (8.7)	0 (0)	
POSSUM	17 [13-38]	18 [13-38]	16 [13-30]	0.315
O-POSSUM	16[11-36]	17[11-36]	15[12-29]	0.192
PER skor, n (%) *				
3	58	32	26	0.032
4	17	11	6	
5	9	9	0	
6	4	1	3	
RCRI	1 [1-3]	1 [1-3]	1 [1-3]	0.535
MELD	7[6-16]	7[6-13]	7[6-16]	0.94
Paklica cigareta-godine	23 [0-120]	23 [0-120]	25 [0-90]	0.467
Funkcionalni testovi				
6MTH, m	438 [238-735]	446 [238-735]	426 [305-720]	0.971
MET, n (%)				
2	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	0.626
3	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	
≥4	119 (98.3)	67 (97.1)	52 (100)	

NRS 2002 (eng. *Nutritional risk score 2002*)- skor nutritivnog rizika 2002, ASA status (eng. *The American Society of Anesthesiologists score*) - skor američkog udruženja anesteziologa, POSSUM skor (eng. *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity*), O-POSSUM skor (eng. *Oesophageal- Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity*), PER skor (eng. *Preoperative esophagectomy risk score*) - preoperativni za ezofagektomije rizik skor, RCRI (eng. *Revised Cardiac Risk Index*) skor – revidirani srčani indeks skor, MELD (eng. *Model for End-Stage Liver Disease*) – model za poslednji stadijum bolesti jetre, 6MTH- 6-to minutni test hoda, MET- metabolički ekvivalent

*učinjen na 88 bolesnika, ostali bolesnici nisu imali urađenu spirometriju

Nije postojala statistički značajna razlika u NRS 2002 skoru između grupa ($p=0,46$), kao ni u šestominutnom testu hoda pred operaciju i metaboličkom ekvivalentu (Tabela 6). Nije postojala statistički značajna razlika u stadijumu bolesti ($p=0,676$), niti primenjenoj neoadjuvantnoj hemioradioterapiji (21,7% vs. 21,2%, $p=0,938$) između ERAS i kontrolne grupe. Kada su se izolovano posmatrali skorovi koji su procenjivali postoperativni rizik za nastanak plućnih komplikacija, takođe nije nađena statistiki značajna razlika ukoliko su se poredili mediana i IQR skora. Rezultati su prikazani u tabeli 7.

Tabela 7. Skorovi za procenu rizika za razvoj postoperativne pneumonije

	Ukupan broj bolesnika n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
PPRS	4.2 [0.4-30.2]	4.8 [0.4-30.2]	2.4 [1.2-11.5]	0.083
ARISCAT skor	50 [47-75]	50 [47-75]	50 [47-61]	0.256
Azzourax skor	25 [21-41]	25 [21-41]	25 [21-35]	0.482

PPRS- (eng. *postoperative pneumonia risk score*) postoperativni pneumonija rizik skor
ARISCAT score- (eng. *Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia*) procena respiratornog rizika kod hirurških bolesnika u Kataloniji skor, Azzoruax skor

Postojala je statistički značajna razlika u vremenu trajanje operacije - kraće su trajale operacije u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, mediana [IQR] (320 [185-440] min. vs. 345 [260-725] min, $p=0,006$). Postojala je statistički značajna razlika u trajanju abdominalnog dela operacije, kraće je trajala u ERAS grupi mediana, [IQR] (155 [65-240] min vs. 197,5 [80-320] min, $p<0,001$), dok nije postojala statistički značajna razlika u trajanju u torakalnom delu operacije između grupa, mediana [IQR] (155 [80-240] vs. 150 [85-415]), $p=0,957$ (Tabela 8).

U ERAS grupi je kod 75,4% bolesnika primenjena epiduralna analgezija, dok ni jedan bolesnik iz kontrolne grupe nije imao epiduralnu analgeziju. Primena fentanila tokom operacije je bila statistički značajno niža u ERAS grupi, mediana [IQR] (300 [200-1550]mcg vs. 1100 [650-1750] mcg, $p<0,001$). Postojala je statistički značajna razlika u primeni neuromišićne blokade - manja količina rokuronijuma je primenjena u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, mediana [IQR] (130[70-230]mg vs. 145[80-290]mg, $p=0,009$) (Tabela 8). Jednoplućna ventilacija je više korišćena kod bolesnika iz ERAS grupe u odnosu na kontrolnu grupu (91,3% vs. 61,5%, $p<0,001$), međutim bez statistički značajne razlike u trajanju jednoplućne ventilacije između grupa, mediana [IQR] (130 [65-205] min vs. 125 [75-275] min, $p=0,712$). Volumen intraoperativno primenjene infuzije tečnosti je bio statistički značajno niži kod bolesnika gde je primenjivana ciljana nadoknada cirkulatornog volumena (ERAS grupa) u odnosu na kontrolnu grupu gde je nadoknada ciljanog volumena primenjivana na osnovu procene ordinirajućeg anesteziologa, mediana [IQR] (1800 [1000-3000] ml vs. 3000 [2000-5000] ml, $p<0,001$). Statistički značajna razlika postoji i kada se uporede intraoperativno primenjen volumen tečnosti po kilogramu telesne mase na sat (ml/kg/h) između ERAS i kontrolne grupe, mediana [IQR] (4,9 [0,6-11,6]ml/kg/h vs. 8,4 [3,7-16,7], $p<0,001$) (Tabela 8.). Kada govorimo o odabiru

primenjene tečnosti, manje kristaloida je primenjeno u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu, mediana [IQR] (1800 [1000-3000] ml vs. 3000 [2000-5000] ml, $p < 0,001$) (Tabela 8.). Takođe, manji intraoperativni volumen koloida je primenjen u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, mediana [IQR] (250 [0-750] ml vs. 300 [0-1000] ml, $p < 0,001$) (Tabela 8).

Statistički značajno je više primenjivana intraoperativna vazopresorna potpora kod bolesnika u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu (52,2% vs. 7,7%, $p < 0,001$). Takođe, statistički značajno je više primenjivan bolus noradrenlina u dozi od 10mcg za prolazne hipotenzije u ERAS grupi u poređenju sa kontrolnom grupom (24,6% vs. 7,7%, $p < 0,001$). Nije postojala statistički značajna razlika u broju bolesnika kojima je primenjena transfuzija krvi (4,3% vs. 5,8%, $p = 0,999$). Nije postojala statistički značajna razlika u volumenu diureze na kraju operacije između ERAS i kontrolne grupe, mediana [IQR] (500 [200-2000] ml vs. 500 [200-2350] ml, $p = 0,483$). Bolesnici iz ERAS grupe su češće bili ekstubirani na kraju operacije u odnosu na kontrolnu grupu (97,1% vs. 23,1%, $p < 0,001$). U kontrolnoj grupi, intraoperativne epizode hipertenzije su bile češće u odnosu na ERAS grupu (11,6% vs. 30,8%, $p < 0,01$). Nije postojala statistički značajna razlika u intraoperativnim hirurškim komplikacijama između ERAS i kontrolne grupe (5,8% vs. 3,8%, $p < 0,699$). U ERAS grupi, kod jednog bolesnika je došlo do povrede traheje tokom torakoskopije koja je intraoperativno suturirana. Intraoperativne komplikacije su prikazane u Tabeli 8.

Tabela 8. Intraoperativni podaci o intervencijama i komplikacijama

Intraoperativni podaci	Ukupan broj bolesnika n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
Ukupno trajanje operacije, min	340 [185-725]	320 [185-440]	345 [260-725]	0.006
Trajanje torakalnog dela operacije, min	150 [80-415]	155 [80-240]	150 [85-415]	0.957
Trajanje abdominalnog dela operacije, min	160 [65-320]	155 [65-240]	197.5 [80-320]	<0.001
Epiduralna analgezija, n (%)	52 (43)	52 (75.4)	0 (0)	<0.001
Fentanil, mcg	900 [200-1750]	300 [200-1550]	1100 [650-1750]	<0.001
Rokuronijum, mg	140[70-290]	130[70-230]	145[80-290]	0.009
Jednoplućna ventilacija, n (%)	95 (78.5)	63 (91.3)	32 (61.5)	<0.001
Trajanje jednoplućne ventilacije, min	130 [65-275]	130 [65-205]	125 [75-275]	0.712
Ukupan volumen infuzije, ml	2500 [1000-5500]	2000 [1000-3750]	3500 [2000-5500]	<0.001
Ukupan volumen infuzije, ml/kg/h	6 [0.6-16.7]	4.9 [0.6-11.6]	8.4 [3.7-16.7]	<0.001
Infuzija kristaloida, ml	2150 [1000-5000]	1800 [1000-3000]	3000 [2000-5000]	<0.001
Infuzija koloida, ml	250 [0-1000]	250 [0-750]	300 [0-1000]	<0.001
Administracija noradrenalina - bolus od 10mcg, n (%)	21 (17.4)	17 (24.6)	4 (7.7)	0.016
Kontinuirana infuzija noradrenalina, n (%)	40 (33.1)	36 (52.2)	4 (7.7)	<0.001
Transfuzija krvi, n (%)	6 (5)	3 (4.3)	3 (5.8)	0.999
Količina urina na kraju operacije, ml	500 [200-2350]	500 [200-2000]	500 [200-2350]	0.483
Ekstubacija na kraju operacije, n (%)	79 (65.3)	67 (97.1)	12 (23.1)	<0.001
Hipotenzija, n (%)	17 (14)	10 (14.5)	7 (13.5)	0.872
Hipertenzija, n (%)	24 (19.8)	8 (11.6)	16 (30.8)	0.01
Atrijalna fibrilacija, n (%)	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.8)	0.183
Bradikardija, n (%)	25(20.7)	17(24.6)	8(15.4)	0.213
Acidoza, n (%)	41 (33.9)	21 (30.4)	20 (38.5)	0.356
Hipoksemija, n (%)	3 (2.5)	1 (1.4)	2 (3.8)	0.576
Hiperkapnija, n (%)	58 (47.9)	34 (49.3)	24 (46.2)	0.734
Otvorena pleura sa kontralateralne strane koja je zahtevala torakalnu drenažu, n(%)	42 (34.7)	27 (39.1)	15 (28.8)	0.239
Hirurške komplikacije, n (%)	6 (5)	4 (5.8)	2 (3.8)	0.699

Nije postojala statistički značajna razlika u razvoju intraoperativne acidoze između grupa (30,4% vs. 38,5%, $p=0,356$). Postojala je statistički značajna razlika u vrsti acidoze; više bolesnika iz kontrolne grupe je razvilo metaboličku acidozu u poređenju sa ERAS grupom (11,5% vs. 0%, $p=0,005$). Veću učestalost respiratorne acidoze su imali bolesnici iz ERAS grupe 23,2% u odnosu na bolesnike iz kontrolne grupe 15,4%, ali bez statističke značajnosti ($p=0,28$) (Tabela 9).

Tabela 9. Vrste intraoperativne acidoze

Svi događaji	Ukupan broj bolesnika n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
Respiratorna acidoza, n (%)	24 (19.8)	16 (23.2)	8 (15.4)	0.28
Metabolička acidoza, n (%)	6 (5)	0 (0)	6 (11.5)	0.005
Mešovita acidoza, n (%)	11 (9.1)	5 (7.2)	6 (11.5)	0.53

Postojala je statistički značajna razlika u kumulativnom bilansu tečnosti na POD1 između ERAS i kontrolne grupe, mediana [IQR] (2215 [-150 - 5880] ml vs. 4692,5 [1770 - 10060] ml, $p=0,002$), kao i na POD2 mediana [IQR] (2250 [-1580 - 6030] vs. 4990 [1400 - 9825], $p<0,001$). Na POD4, kod 13 bolesnika (11 iz ERAS grupe i 2 iz kontrolne) je izvađen urinarni kateter, te se nije mogao pratiti kumulativni bilans tečnosti. Kod ostalih 108 bolesnika, postojala je statistički značajna razlika i na POD 4 u kumulativnom bilansu između ERAS i kontrolne grupe, mediana [IQR] (2010 [-5220 - 7130] ml vs. 5695 [810-14555] ml, $p<0,001$). Postoperativno (na danu operacije i prva dva postoperativna dana), ni kod jednog bolesnika iz ERAS grupe nije primenjena infuzija noradrenalina, dok je u kontrolnoj grupi kod dva bolesnika postoperativno nastavljena infuzija noradrenlina ($p=0,183$) (Tabela 10).

Tabela 10. Postoperativni ishodi

Svi događaji	Ukupan broj bolesnika n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
Kumulativni bilans na POD0, ml	2830 [-70-7405]	2030 [-70-4800]	4000 [2120-7405]	<0.001
Kumulativni bilans tečnosti na POD 1, ml	3420 [-150-10060]	2215 [-150-5880]	4692.5 [1770-10060]	0.002
Kumulativni bilans tečnosti na POD 2, ml	3240 [-1580-9825]	2250 [-1580 -6030]	4990 [1400 - 9825]	<0.001
Kumulativni bilans tečnosti na POD 4, ml	2680 [-5220 - 14555]	2010 [-5220 - 7130]	5695 [810-14555]	<0.001
Noradrenalin na dan hirurgije i POD 1-3, n (%)	2 (1.7)	0 (0)	2 (3.8)	0.183
Vreme mehaničke ventilacije neposredno nakon hirurgije, min	0 [0-840]	0 [0-180]	105 [0-840]	<0.001
Mobilizacija na POD1, n(%)	66 (54.5)	62 (89.9)	4 (7.7)	<0.001
Transfuzija krvi, n (%)	29 (24)	13 (18.8)	16 (30.8)	0.134
Hiperglikemija na prijemu u JIL, n (%)	29 (24)	4 (5.8)	25 (48.1)	<0.001
Acidoza na prijemu u JIL, n (%)	12 (9.9)	1 (1.4)	11 (21.2)	<0.001

POD- postoperativni dan, JIL-jedinica intenzivnog lečenja

Postojala je statistički značajna razlika u dužini mehaničke ventilacije neposredno nakon hirurške procedure između ERAS i kontrolne grupe, mediana [IQR] (0 [0-180] min. vs.105 [0-840] min, $p<0.001$). Rana mobilizacija na POD1 je bila češća kod bolesnika iz ERAS grupe u poređenju sa kontrolnom (89,9% vs 7,7%, $p<0,001$). Učestalost hiperglikemija kao i acidoza neposredno nakon operacije bila je manja u ERAS grupi u poređenju sa kontrolnom grupom (5,8% vs. 48,1%, $p<0,001$; 1,4% vs 21,2%, $p<0,001$) (Tabela 10).

Intraoperativno i nakon operacije uzorkovana je krv za arterijske gasne analize. Na kraju abdominalnog dela rađene su arterijske gasne analize u obe grupe. Postojala je statistički značajana razlika u arterio-alveolarnoj razlici i šantu među grupama. Bolje rezultate su imali bolesnici iz kontrolne grupe ($p=0,003$, $p=0,014$, respektivno) (Tabela 11).

Tabela 11. Parametri ventilacije i mikrocirkulacije u arterijskim gasnim analizama u toku laparoskopije/ laparotomije

	Ukupan broj bolesnika n=92	ERAS grupa n=53	Kontrolna grupa n=39	p vrednost
pH	7.36[7.15-7.53]	7.35[7.19-7.53]	7.38[7.15-7.5]	0.311
SaO ₂ , %	100[92-100]	99[92-100]	100[94-100]	0.14
Laktat, mmol/l	0.8[0.3-2.1]	0.9[0.4-2.1]	0.8[0.3-1.9]	0.688
pO ₂ , kPa	23.2[9.6-49.3]	22.3[9.6-42.8]	23.7[10.9-49.3]	0.046
P50, kPa	3.58[0-5.33]	3.63[2.47-5.33]	3.53[0-4.33]	0.399
pO ₂ (A-a), kPa	12.9 [2.5-76.6]	14.8 [2.5-76.6]	8.7 [1.1-23.6]	0.003
Fshunt, %	9 [3.8-26]	9.4 [3.8-26]	8.4 [3.8-16]	0.014

SaO₂ - arterijska saturacija hemoglobina kiseonikom, paCO₂ – parcijalni pritisak ugljen- dioksida u arterijskoj krvi, paO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, pcvO₂ - parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, FiO₂ – frakcija kiseonika, p50 – saturacija hemoglobina kiseonikom, pO₂(A-a) – parcijalni pritisak alveolarno-arterijske razlike, Fshunt- frakcija šanta

Nakon 10min od prelaska sa jednoplućne ventilacije na dvoplućnu ventilaciju, uzimane su arterijske gasne analize. Postojala je statistički značajna razlika u vrednostima P50 (pO₂ na 50% saturacije hemoglobin sa kiseonikom - afinitet kiseonika prema hemoglobinu) (p=0,005), alveolarno-arterijske razlike (p<0,001) i frakciji šanta (p<0,001) između ERAS i kontrolne grupe (Tabela 12).

Tabela 12. Parametri ventilacije i mikrocirkulacije u arterijskim gasnim analizama u toku torakalnog dela operacije

	Ukupan broj bolesnika n=92	ERAS grupa n=53	Kontrolna grupa N=39	p vrednost
pH	7.3[7.1-7.49]	7.28[7.1-7.42]	7.33[7.13-7.49]	0.015
SaO ₂ , %	98[82-100]	97[89-100]	98[82-100]	0.179
Laktat, mmol/l	0.9[0.4-3.9]	0.9[0.4-2.4]	0.9[0.3-3.9]	0.549
pO ₂ , kPa	13.7[8.13-51.7]	13.6[8.13-34.1]	14.3[6.1-51.7]	0.432
p50	3.8[0-6.4]	3.9[3.3-6.4]	3.7[3.14-4.64]	0.005
pO ₂ (A-a), kPa	32.3 [2.3-78.2]	43.8 [2.4-78.2]	24.4 [2.28-64.8]	<0.001
Fshunt, %	20.4 [0.7-42.1]	22.6 [5.1-42.1]	13.6 [0.7-39.1]	<0.001

SaO₂ - arterijska saturacija kiseonika hemoglobinom, paCO₂ – parcijalni pritisak ugljen- dioksida u arterijskoj krvi, paO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, pcvO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, FiO₂ – frakcija kiseonika, p50 – pO₂ na 50% saturacije hemoglobin sa kiseonikom (afinitet kiseonika prema hemoglobinu), pO₂(A-a) – parcijalni pritisak alveolarno-arterijske razlike, Fshunt- frakcija šanta

Nakon 1h po izlasku iz operacione sale (1h po prijemu u JIL) postojala je statistički značajna razlika u gapu CO₂ i SaO₂-ScvO₂ između bolesnika u ERAS i kontrolnoj grupi, mediana [IQR] (8,9[1,7-16,4] kPa vs. 7,96[0,9-20,2], p=0,014; 29[12-50] % vs. 25,5[12-37] %, p=0,002, respektivno) (Tabela 13.).

Tabela 13. Parametri ventilacije i mikrocirkulacije u arterijskim gasnim analizama 1h nakon izlaska iz operacione sale

	Ukupan broj bolesnika n=92	ERAS grupa n=53	Kontrolna grupa n=39	p vrednost
pH	7.32 [7.14-7.46]	7.34[7.14-7.42]	7.31[7.14-7.46]	0.131
SaO ₂ , %	99[90-100]	99[95-100]	99[90-100]	0.478
Laktat, mmol/l	1.8[0.5-5.1]	1.8[0.5-4.5]	1.7[0.6-5.1]	0.801
ScvO ₂ , %	70[48-88]	69[48-88]	73[62-88]	0.343
pcvCO ₂ - paCO ₂ , mmHg	8.6 [0.9-20.25]	8.9 [1.7-16.4]	7.96 [0.9-20.2]	0.014
paO ₂ -pvO ₂ , mmHg	76.4 [18.8-270.1]	75.2 [29.5-237.6]	86.3 [18.8-270.1]	0.959
SaO ₂ -ScvO ₂ , %	28[12-50]	29[12-50]	25.5[12-37]	0.002

SaO₂ - arterijska saturacija hemoglobina kiseonikom, ScvO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom u centralnoj venskoj krvi, pcvCO₂- parcijalni pritisak ugljen- dioksida u centralnoj venskoj krvi, paCO₂ – parcijalni pritisak ugljen- dioksida u arterijskoj krvi, paO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, pcvO₂ - parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, FiO₂ – frakcija kiseonika

Na POD1 postojala je statistički značajna razlika u pH i SaO₂-ScvO₂ između bolesnika u ERAS i kontrolne grupe, mediana [IQR] (7,41[7,31-7,47] vs. 7,37[7,31-7,56], p<0,001; 29[14-47] vs. 26[8-37], p<0,001, respektivno) (tabela 14). Kao što se može videti, bliže normalnom pH su bili bolesnici iz ERAS grupe, a vrednosti O₂ER su takođe, bile bolje u ERAS grupi. Nije bilo statistički značajne razlike u ostalim posmatranim parametrima (Tabela14).

Tabela 14. Parametri ventilacije i mikrocirkulacije na POD1

	Ukupan broj bolesnika n=92	ERAS grupa n=53	Kontrolna grupa n=39	p vrednost
pH	7.4[7.31-7.56]	7.41[7.31-7.47]	7.37[7.31-7.56]	<0.001
SaO ₂ , %	99[93-100]	98[93-100]	99[95-100]	0.095
Laktat,mmol/l	0.9[0.4-2.7]	0.9[0.4-2.6]	0.8[0.4-2.7]	0.725
ScvO ₂ , %	70[52-91]	69[52-83]	73[61-91]	0.522
pcvCO ₂ - paCO ₂ ,mmHg	8.1 [0.08-21.3]	8.2 [0.08-12.16]	7.6 [2.1-21.3]	0.137
paO ₂ -pvO ₂ , mmHg	70.5 [21.38-182]	64.8 [21.38-182]	76.6 [29.63-162]	0.867
SaO ₂ -ScvO ₂ , %	28[8-47]	29[14-47]	26[8-37]	<0.001

SaO₂ - arterijska saturacija hemoglobina kiseonikom, ScvO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom u centralnoj venskoj krvi, pcvCO₂- parcijalni pritisak ugljen- dioksida u centralnoj venskoj krvi, paCO₂ – parcijalni pritisak ugljen- dioksida u arterijskoj krvi, paO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, pcvO₂ - parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, FiO₂ – frakcija kiseonika

Na POD 3 razlika SaO₂-ScvO₂ je bila viša u ERAS grupi, mediana [IQR] (31,5[10-47]% vs. 27[19-47]%, p<0,001). Nije postojala statistički značajna razlika u pH, SaO₂, vrednostima laktata, ScvO₂, pvCO₂-paCO₂, pcvCO₂-paCO₂,mmHg i paO₂-pvO₂ (p=0,097; p=0,393; p=0,718; p=0,143, p=0,05, p=0,349, respektivno) (tabela 15). Trebalo bi imati na umu da na ovom danu nedostaje 57 uzoraka i da rezultate bi trebalo tumačiti sa rezervom.

Tabela 15. Parametri ventilacije i mikrocirkulacije na POD3

	Svi bolesnici	ERAS grupa	Kontrolna grupa	p vrednost
pH	7.46 [7.36-7.54]	7.47 [7.39-7.53]	7.45 [7.36-7.54]	0.097
SaO ₂ , %	98[88-100]	98[88-100]	98[91-100]	0.393
Laktat, mmol/l	0.6[0.2-2]	0.7[0.2-1.8]	0.6[0.2-2]	0.718
ScvO ₂ , %	76.7[51-89.7]	72[51-89.7]	79.9[63-88.5]	0.143
pcvCO ₂ - paCO ₂ ,mmHg	7.8[3.9-15.8]	7.9[3.9-15.8]	7.61[4.8-15.4]	0.05
paO ₂ -pcvO ₂ , mmHg	53.6 [19.1-237.8]	53.6 [19.1-131.9]	57 [23.3-237.8]	0.349
SaO ₂ -ScvO ₂ , %	29[10-47]	31.5[10-47]	27[19-47]	<0.001

SaO₂ - arterijska saturacija hemoglobina kiseonikom, ScvO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom u centralnoj venskoj krvi, pcvCO₂- parcijalni pritisak ugljen- dioksida u centralnoj venskoj krvi, paCO₂ – parcijalni pritisak ugljen- dioksida u arterijskoj krvi, paO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi, pcvO₂ - parcijalni pritisak kiseonika u venskoj krvi, FiO₂ – frakcija kiseonika

Nije bilo statistički značajne razlike u parametrima inflamacije na dan operacije, POD1, POD2, POD3 i POD4 (Tabela 16). Trebalo bi istaći da kod svih bolesnika nije rutinski uzorkovana krv za analizu svaki dan, tako da tabela prikazuje samo deo bolesnika. U nultom danu većini bolesnika je uzorkovana krv, od prvog do četvrtog dana od 83% bolesnika do 50,9% ima rezultate. Neki od rezultata su izgubljeni, ali generalno se u obe grupe nije uzorokovala krv za biohemijske analize svaki dan.

Tabela 16. Parametri inflamacije na dan operacije, POD1,POD2, POD3 i POD4

	Svi bolesnici	ERAS grupa	Kontrolna grupa	p vrednost
Leukociti na dan operacije, x10e9/l	10.7 [4.3-21]	10.9 [5-19.3]	10 [4.3-21]	0.876
Leukociti na POD1, x10e9/l	9.9 [4.1-23.8]	9.6 [4.1-22.8]	9.6 [4.9-23.8]	0.431
Leukociti na POD2, x10e9/l	9.6 [4-34]	9.84 [4-34]	9.27 [5-34]	0.253
Leukociti na POD3, x10e9/l	8.65 [4.3-19.2]	8.9 [5-19.1]	9.3 [4.3-19.2]	0.869
Leukociti na POD4, x10e9/l	8.1 [3.3-24.4]	7.2 [3.3-22]	9.1 [4.7-24.4]	0.248
CRP na POD1, mg/l	101.5[4-220]	98.5[6-220]	105[6-188]	0.75
CRP na POD2, mg/l	159[3-341]	160.4[55-282]	158.44[18-341]	0.974
CRP na POD3,mg/l	142.1[12-368]	144.3[12-280]	156.1[12-368]	0.408
CRP na POD4,mg/l	122.4 [0.3-312]	122.4 [0.3-246]	121.5 [20.6-312]	0.945
Fibrinogen na POD1, g/l	4.5 [2.3-7.2]	4.5 [2.3-7.2]	4.74.5 [2.7-7.2]	0.235
Fibrinogen na POD2, g/l	5.6 [3.6-7.5]	5.8 [3.6-7.5]	5.3 [3.9-7.5]	0.974
Fibrinogen na POD3, g/l	5.2 [3-8]	5.3 [3-8]	5.1 [4-8]	0.911
Albumini na POD1, g/l	34 [23-61]	35 [27-60]	33 [23-61]	0.915
Albumini na POD2, g/l	31 [25-40]	31 [26-40]	30 [25-39]	0.14
Albumini na POD3, g/l	30 [24-38]	31 [25-38]	30 [24-36]	0.554

POD- postoperativni dan, CRP- C- reaktivni protein

Nije postojala statistički značajna razlika u mortalitetu na 30-tom danu između ERAS i kontrolne grupe, $p=0,077$ (u ERAS grupi ni jedan bolesnik nije umro, dok su u kontrolnoj grupi tri bolesnika umrla). Nije postojala statistički značajna razlika ni u mortalitetu na 90-tom danu između ERAS i kontrolne grupe, (1,4% vs. 7,7%, $p=0,164$) Ni jedan bolesnik iz ERAS grupe nije umro tokom 90 dana od posledica hirurške intervencije i internističkih bolesti što bismo mogli povezati za samu intervenciju. Jedan bolesnik je iz ERAS grupe je umro 83. postoperativnog dana od posledica infekcije i terminalnog stadijuma maligne bolesti, a u kontrolnoj grupi jedan bolesnik je umro usled postoperativnih komplikacija (Tabela 17.).

Bolesnici iz ERAS grupe su imali kraći vreme boravka u JIL-u, kao i dužinu hospitalizacije u poređenju sa kontrolnom grupom, mediana [IQR] (2 [1-10]dani vs. 3[1-36] dani, $p<0,001$; 12[7-20]dani vs. 14[10-57]dani, $p<0,001$, respektivno) (Grafik 1A). Postojala je statistički značajna razlika u postoperativnom morbiditetu između ERAS i kontrolne grupe, mediana [IQR] (18,8% vs. 75%, $p<0,001$). Intersticijalni plućni edem nije razvio ni jedan bolesnik iz ERAS grupe, dok je u kontrolnoj grupi 69% bolesnika razvio intersticijalni edem pluća ($p<0,001$). Bolesnici iz ERAS grupe su imali nižu učestalost velikih plućnih komplikacija, pneumonija (Grafik 1 B) i „de novo“ atrijalnih fibrilacija u poređenju sa kontrolnom grupom, mediana [IQR] (5,8% vs. 48,1%, $p<0,001$; 2,9% vs. 44,2%, $p<0,001$; 5,8% vs. 19,2%, $p=0,041$). Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti nastanka postoperativnih hirurških komplikacija. Manje hirurških komplikacija je verifikovano u ERAS grupi (2,9% vs. 21,2%, $p=0,002$). Nije bilo statistički značajne razlike u broju reoperacija između ERAS i kontrolne grupe (1,4% vs. 5,8%, $p=0,313$). Jedan bolesnik iz ERAS grupe je zahtevao hiruršku reintervenciju zbog inkanceracije ingvinalne kile, a u kontrolnoj grupi dva bolesnika su reoperisana zbog dehiscencije ezofago-gastro anastomoze, dok je jedan bolesnik zahtevao hitnu hiruršku reintervenciju zbog krvarenja. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti infekcija koje su zahtevale produženu hospitalizaciju između ERAS i kontrolne grupe (18.8% vs. 32.7%, $p=0.081$) (Tabela 17).

Tabela 17. Postoperativne komplikacije, mortalitet, dužina boravka u JIL i dužina hospitalizacije

Postoperativni ishodi	Ukupan broj bolesnika n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
Dužina boravka u JIL, dani	3 [1- 36]	2 [1-10]	3 [1-36]	<0.001
Dužina hospitalizacije, dani	13 [7-57]	12 [7-20]	14 [10-57]	<0.001
Mortalitet na 30-tom danu, n (%)	3 (2.5)	0 (0)	3 (5.8)	0.077
Mortalitet na 90- danu, n (%) *	5 (4.13)	1 (1.4)	4 (7.7)	0.164
Mortalitet na 90-danu, n (%) **	4(3.3)	0(0)	4(7.7)	0.032
Postoperativni morbiditet na 30-tom danu, n (%)	52 (43)	13 (18.8)	39 (75)	<0.001
Morbiditet po sistemima				
Plućne				
Velike PPC, n (%) ***	29 (24)	4 (5.8)	25 (48.1)	<0.001
Pneumonija, n (%)	25 (20.7)	2 (2.9)	23 (44.2)	<0.001
ARDS, n (%)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	0.43
Empijem pleure, n (%)	1 (0.8)	1 (1.4)	0 (0)	0.999
Atektaza koja je zahtevala bronhoskopiju, n (%)	3 (2.5)	1 (1.4)	2 (3.8)	0.576
Pleuralni izlivi koji zahtevaju drenažu, n (%)	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	0.999
Pneumotoraks koji zahteva drenažu, (%)	5 (4.13)	2 (2.9)	3 (5.8)	0.651
Reintubacija, n (%)	4 (3.3)	0 (0)	4 (7.7)	0.032
Intersticijalni plućni edem, n (%)	36 (29.8)	0 (0)	36 (69)	<0.001
Srčane				
Atrijalna fibrilacija, n (%)	14 (11.6)	4 (5.8)	10 (19.2)	0.041
Ostale aritimije, n (%)	4 (3.3)	2 (2.9)	2 (3.8)	0.999
Akutni infarkt miokarda, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.9)	0.43
Hirurške				
Hirurške komplikacije, n (%)	13 (10.7)	2 (2.9)	11 (21.2)	0.002
Hilotoraks, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.9)	0.43
Krvarenje, n (%)	4 (3.3)	1 (1.4)	3 (5.8)	0.313
Dehiscencija EGA, n (%)	7 (5.8)	0 (0)	7 (13.5)	0.002
Dehiscencija EGA (konzervativni tretman), n (%)	5 (4.1)	0 (0)	5 (9.6)	0.013
Dehiscencija EGA koja je zahtevala hirurški tretman, n (%)	2 (1.6)	0 (0)	2 (3.8)	0.183
Nekroza gastričnog tubusa, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.999

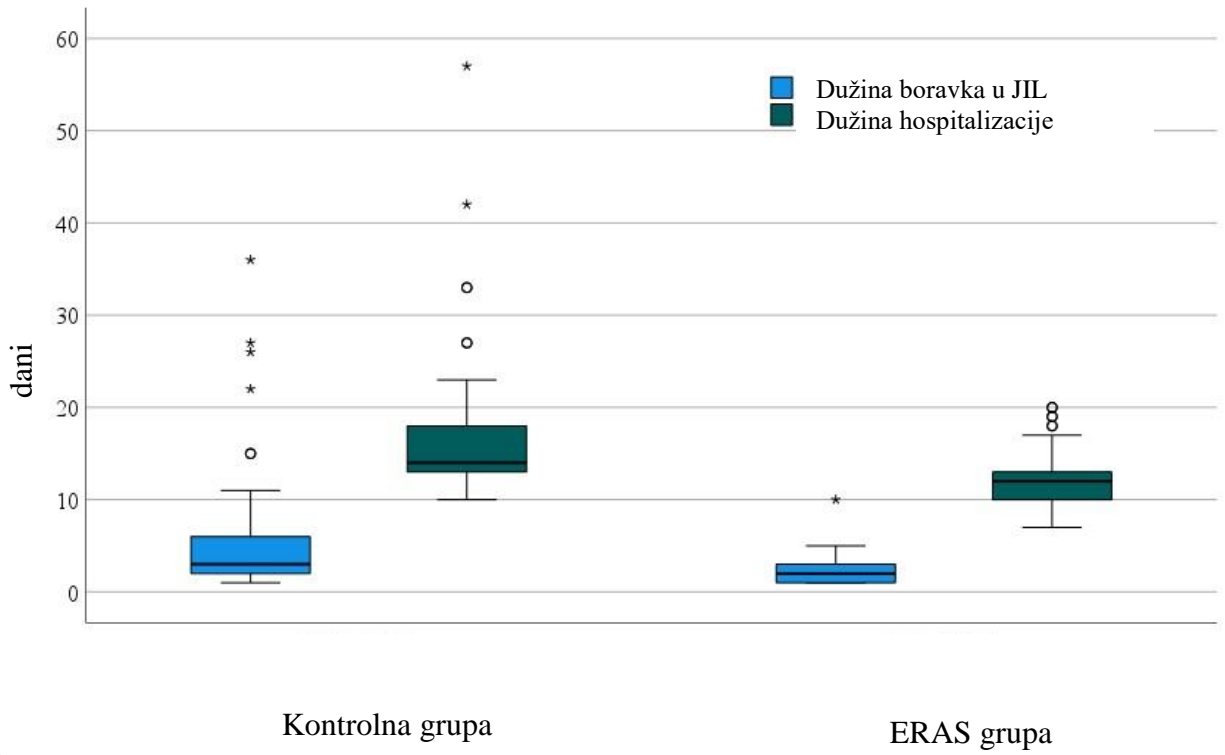
Reoperacija, n (%)	4 (3.3)	1 (1.4)	3 (5.8)	0.313
Infektivne				
Sepsa, n (%)	3 (2.5)	0 (0)	3 (5.8)	0.077
Infekcija, n (%)	30 (24.8)	13 (18.8)	17 (32.7)	0.081
Tromboembolijske				
Plućna embolija, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.999
Akutna ishemija mozga, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.999
Ostalo				
Delirijum, n (%)	7 (5.8)	1 (1.4)	6 (11.5)	0.041
ABO koje je zahtevalo dijalizu, n (%)	1 (0.8)	0 (0)	1 (1.9)	0.43
Male PPC, n (%)***	76 (62.8)	30 (43.5)	46 (88.5)	<0.001
Pneumotoraks, n (%)	16 (13.2)	8 (11.6)	8 (15.4)	0.595
Pleuralni izlivi, n (%)	65 (53.7)	21 (30.8)	44 (84.6)	<0.001
Atektaze, n (%)	26 (21.5)	8 (11.6)	18 (34.6)	0.002

JIL- jedinica intenzivnog lečenja, ARDS-akutni respiratorni distres sindrom, EGA- ezofago-gastrična anastomoza, ABO- akutno bubrežno oštećenje, PPC- postoperativne plućne komplikacije

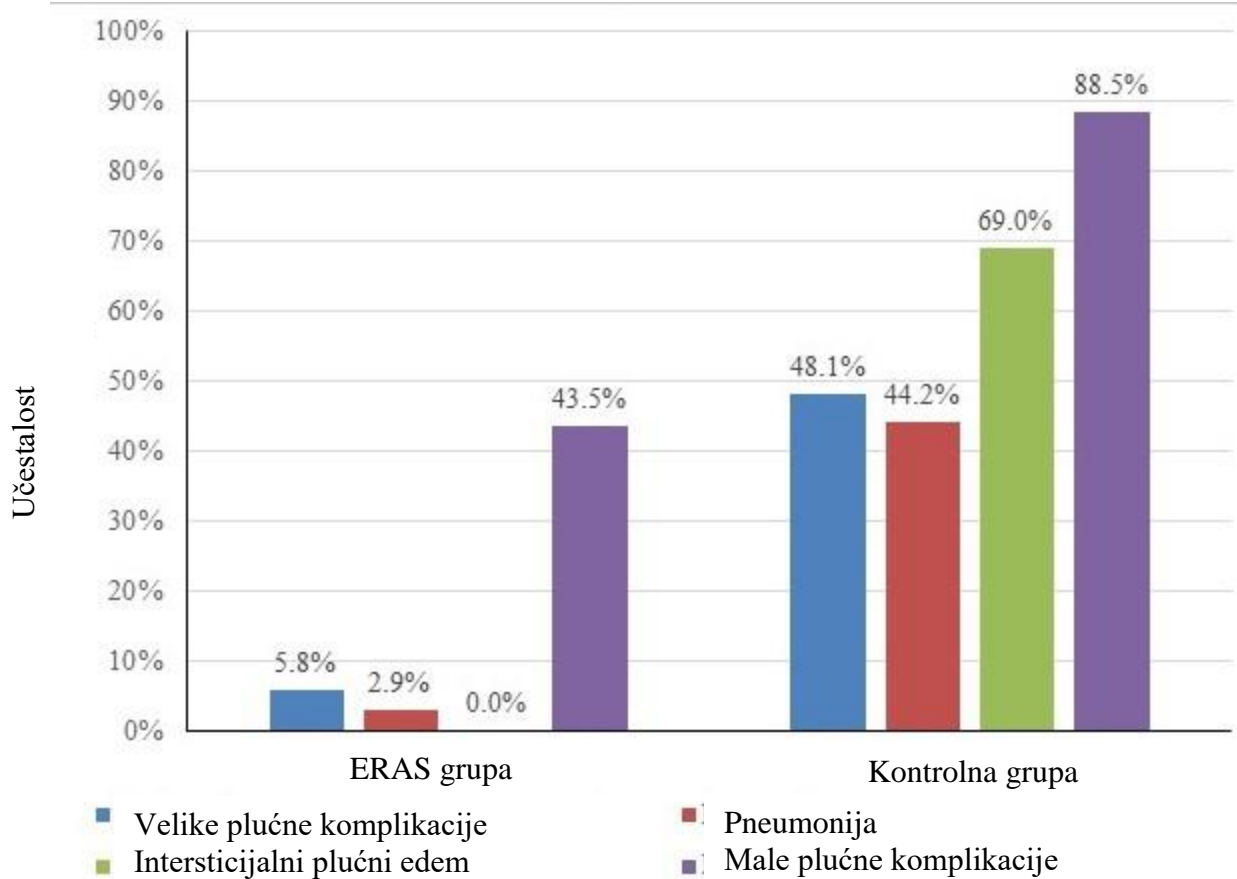
*Mortalitet na 90-danu, bolesnici umrli od kombinacije uznapredovale maligne bolesti i tretmana

**Mortalitet na 90-danu, bolesnici umrli usled komplikacija samog tretmana

***PPC- broj bolesnika koji su imali jednu ili više komplikacija



A



B

Grafik 1. A-Dužina boravka u JIL i dužina hospitalizacije; B- plućne komplikacije i intersticijalni plućni edem

Nije bilo statističke razlike u vrsti infekcija koje su dovele do produženog boravka u bolnici (Tabela 18).

Tabela 18. Vrste infekcije

Vrsta infekcije	Ukupan broj n=121	ERAS grupa n=69	Kontrolna grupa n=52	p vrednost
Pseudomembranozni kolitis, n (%)	6 (5)	2 (2.9)	4 (7.7)	0.4
Centralni venski kateter infekcija, n (%)	8 (6.6)	5 (7.2)	3 (5.8)	0.999
Urinarna infekcija, n (%)	4 (3.3)	3 (4.3)	1 (1.9)	0.634
Infekcija rane, n (%)	6 (5)	1 (1.4)	5 (9.6)	0.083
Nejasna febrilnost, n (%)	6 (5)	2 (2.9)	4 (7.7)	0.4

U univarijantnoj analizi, bolesnici iz kontrolne grupe su imali veći rizik od nastanka morbiditeta na 30 danu (OR 2,923; 95%CI 1,41-6,867; $p < 0,001$), produženu hospitalizaciju (OR 1,271; 95%CI 1,114-1,45; $p < 0,001$) i intersticijalni edem pluća (OR 3; 95%CI 1,495-10,768; $p < 0,001$). Multivarijantna analiza je pokazala da su bolesnici iz kontrolne grupe imali oko šest puta veću verovatnoću da razviju do 30-tog postoperativnog dana neku od komplikacija koje pripadaju velikom morbiditetu (OR 5,637; 95%CI 1,178-10,98; $p = 0,03$) i oko šest puta veću verovatnoću za razvoj intersticijalnog plućnog edema (OR 5,955; 95%CI 1,702-9,084; $p < 0,001$) (Tabela 19.).

Tabela 19. Univarijantna i multivarijantna analiza komplikacija nakon ezofagektomije kod bolesnika koji su prošli ERAS protokol i standardnu terapiju

Varijable	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	OR	95%CI Lower-Upper	p values	OR	95% CI Lower-Upper	p values
Morbiditet na 30- danu	2.923	1.41-6.867	<0.001	5.637	1.178-10.98	0.03
Dužina hospitalizacije	1.271	1.114-1.45	<0.001	1.033	0.896-1.19	0.655
Intersticijalni plućni edem na Ro snimku	3	1.495-10.768	<0.001	5.955	1.702-9.084	<0.001

Ro- radiografski

5. DISKUSIJA

Ovo istraživanje je pokazalo da primena ERAS protokola sa akcentom na optimalnu nadoknadu cirkulatornog volumena i primenu anestezije sa minimalnim dozama opioida pomoću torakalne epiduralne analgezije dovodi do smanjenja učestalosti velikog postoperativnog morbiditeta, velikih plućnih komplikacija, pneumonija, dehiscencije anastomoze, tranzitorne atrijske fibrilacije, smanjenja dužine boravka u JIL i dužine hospitalizacije, ali bez uticaja na ukupan mortalitet u univarijantnoj analizi. Multivarijantom analizom pokazano je da bolesnici kod kojih je primenjen standardni protokol (kontrolna grupa) imaju šest puta veću verovatnoću za nastanak intersticijalnog plućnog edema i oko šest puta veću verovatnoću za razvoj neke komplikacije koja pripada velikom morbiditetu.

ERAS protokol je prvi put predstavljen u kolo-rektalnoj hirurgiji početkom devedesetih godina prošlog veka kao „fast track surgery“ („hirurgije ubrzanog oporavka“) od strane profesora Kehleta u Danskoj (93). Kehlet, po profesiji hirurg, je primetio da je multidisciplinarni tim jako bitan i da su sve faze koje bolesnik prolazi tokom perioperativnog perioda važne. Predstavio je novi koncept koji je podelio na tri faze i istakao važnost svakog medicinskog radnika tokom lečenja hirurškog bolesnika (medicinska sestra, fizikalna terapija, anesteziolog, hirurg). Tokom godina ovaj koncept se razvio i ustanovljen je ERAS protokol (ubrzan oporavak nakon hirurgije) (5).

Sam ERAS koncept je prvo razvijen za kolo-rektalnu hirurgiju. Tokom godina, principi ERAS protokola su počeli da se koriste i u drugim hirurgijama (hirurgija jednjaka, torakalna hirurgija, jetre, pankreasa, kardiohirurgija, vaskularna, ortopedija, ginekologija, barijatrijska) (6, 25, 28, 94-98). Implementacija ovog protokola je posebno izazovna u hirurgiji jednjaka, kardiohirurgiji i ostalim opsežnim hirurgijama. Vremenom se pokazalo da ovaj koncept može da bude primenjen i kod prethodno navedenih vrsta hirurgije, ali je sama implementacija kompleksna i zahteva promenu dosadašnjih protokola i podršku cele uprave bolnice kako bi bila adekvatno izvedena. Cerfolio i saradnici su objavili jedan od prvih radova koji govori o implementaciji „fast tracking“ hirurgije kod Ivor Lewis procedure (99). Ubrzo su Jiang (100) i saradnici prikazali svoje rezultate i pokazali da je ubrzan oporavak nakon hirurgije moguć kod ezofagektomije, i bezbedan kod relativno zdravih osoba i osoba mlađih od 65 godina (100). Pored navedenih radova koji su imali za cilj da hirurge širom sveta ubede u bezbednost ovog protokola, implementacija ubrzanog oporavka nakon ezofagektomije je bila spora i teško je prihvatana. Važno je napomenuti da se u najranijim radovima spominjao značaj multidisciplinarnog tima, i podizala se svest da sam oporavak bolesnika ne zavisi isključivo od veštine i iskustva hirurga (25).

Broj i težina komorbiditeta bolesnika koji se podvrgavaju hirurgiji jednjaka mogu predstavljati problem kada govorimo o promeni dosadašnje rutine i implementaciji ERAS protokola. Dugo se smatralo da se ERAS protokol može primeniti samo kod bolesnika koji su ocenjeni ASA skorom 1 i 2. Tang i kolege su pokazale da primena ERAS protokola skraćuje dužinu hospitalizacije, dovodi do niže incidence postoperativnog bola i ima ekonomsku opravdanost. Ovo istraživanje je pokazalo da se ERAS protokol može bezbedno sprovesti i kod bolesnika koji su stariji od 70 godina (77). S druge strane, Taniguchi i kolege nisu pokazale prednost ERAS protokola u kombinaciji sa ciljanom nadoknadom cirkulatornog volumena i multimodalnom analgetskom terapijom sa izbegavanjem opioida. Pokazali su da je kod bolesnika

kod kojih je primenjen napredan hemodinamski monitoring omogućena brža mobilizacija, uspostavljanje peristaltike creva je brže, postoji bolja sinteza proteina u postoperativnom periodu, ali je bez efekta na učestalost postoperativnih komplikacija i dužinu hospitalizacije (101).

Većina radova koja poredi ERAS i standardan tretman nisu pokazali razliku u mortalitetu (ni u 30-to dnevnom ni u 90-to dnevnom) (77, 101). Ni jedan element ERAS protokola - ciljana nadoknada cirkulatornog volumena, promena hirurškog pristupa (minimalno invazivna ili hibrid tehnika) nije uspela da pokaže razliku u postoperativnom mortalitetu nakon hirurgije jednjaka (102, 103). Vaara i saradnici su pokazali da preopterećenje tečnostima koje dovodi dok visokog kumulativnog bilansa tečnosti vodi ka većoj incidenci primeni terapija kontinuirane zamene bubrežne funkcije. Takođe su pokazali da visoko pozitivan kumulativni bilans tečnosti dovodi do povećanja 90-to dnevnog mortaliteta kod kritično obolelih u jedincama intenzivnog lečenja. Ova studija je obuhvatila sve kritično obolele, a ne samo bolesnike nakon elektivne hirurgije (27). U našem istraživanju takođe nije bilo razlike u mortalitetu između bolesnika kojima je primenjen ERAS protokol i grupe koja je primala konvencionalnu terapiju.

Prehabilitacija u kolo-rektalnoj hirurgiji je važan element ERAS protokola (104, 105). Iako ne postoji standardizovan protokol za prehabilitaciju, uglavnom se po njom podrazumevaju preoperativna nutritivna priprema bolesnika, fizička aktivnost i psihološka priprema pred operaciju. Pokazano je da sve navedene mere, ako se primene adekvatno, dovode do smanjenja učestalosti postoperativnih komplikacija (105). Malnutricija je vrlo česta kod bolesnika koji se spremaju za ezofagektomiju zbog karcinoma. Navodi se da do 80% bolesnika mogu biti u malnutriciji ili visokom riziku od malnutricije već na samom prijemu u bolnicu (106). Pokazano je da je sama malnutricija nezavistan faktor rizika za postoperativne komplikacije kod ezofagektomije (107). Stoga, preporuka za bolesnike koji su u malnutriciji ili visokom riziku od malnutricije je da nutritivna terapija bude obavezan deo preoperativne pripreme za operaciju. Cilj ove pripreme je da se nadoknadi energetska gubitak i započne sinteza proteina (108). U okviru ERAS protokola koje je obuhvatalo naše istraživanje preoperativna nutritivna terapija je bile neophodna svim bolesnicima kojima je NRS-2002 bio ≥ 3 . Minimum primene nutritivne terapije bio je 14 dana, a po potrebi i duže. Bolesnik je bio spreman za operaciju kada se u biohemijskim analizama verifikovao spontani porast albumina, uree i kreatinina, odnosno kada smo prepostavili da bolesnici prelaze iz faze katabolizma u fazu anabolizma. Šestominutni test hoda je rađen kod većine bolesnika. Bolesnicima koji su zahtevali preoperativnu respiratornu pripremu u okviru fizikalne terapije rađen je šestominutni test hoda pre i posle rehabilitacione pripreme. U kolorektalnoj hirurgiji se pokazalo da šestominutni test hoda manji od 400m postaje negativan prediktor nastanka postoperativnih komplikacija kod starijih vulnerabilnih bolesnika (104). U našem istraživanju mediana kod obe grupe bolesnika je iznosila $>400m$.

Poslednje dve decenije veliki broj istraživanja je posvećen perioperativnoj primeni tečnosti i njenom značaju. Utvrđuje se značaj intraoperativne ciljane nadoknade cirkulatornog volumena na ishod hirurškog lečenja. Mukai i saradnici su u svojoj randomizovanoj multicentričnoj studiji pokazali da primena intraoperativne ciljane nadoknade cirkulatornog volumena pomoću naprednog hemodinamskog monitoringa snižava postoperativni morbiditet i mortalitet nakon transtorkalane ezofagektomije (109). Veelo et al. u svojoj studiji su pokazali da primenom intraoperativne ciljane nadoknade cirkulatornog volumena pomoću naprednog hemodinamskog monitoringa učestalost razvoja pneumonije, medijastinalnog abscesa i dužinu boravka u JIL-u se smanjuje. Ipak, to nije imalo efekta na ukupan postoperativni morbiditet niti

na mortalitet (102). Studija švedskih kolega je pokazala da intraoperativna ciljana nadoknada tečnostima nema uticaja na smanjenje učestalosti postoperativnih komplikacija (110). U našem istraživanju, intraoperativna primena ciljane nadoknade cirkulatornog volumena zajedno sa postoperativnim bilansom tečnosti „blizu nule“ je uticala na smanjenje učestalosti razvoja intersticijalnog edema pluća i na razvoj ukupnog velikog morbiditeta na 30 danu. Intraoperativna primena tečnosti je bila statistički značajno niža u ERAS grupi, mediana [IQR] 2000 [1000-3750] ml u odnosu na kontrolnu 3500 [2000-5550] ml. Preciznije, u ERAS grupi koja je koristila LiDCORapid mediana ordinirane tečnosti je iznosila 4,9ml/kg/h vs 8,4ml/kg/h u kontrolnoj grupi koja nije koristila hemodinamski monitoring. U prethodno navedenim istraživanjima, grupe kojima je primenjivana ciljana nadoknada intraoperativnog volumena pomoću naprednih minimalno invazivnih hemodinamskih monitoringa su dobile nejedanke ukupne intraoperativne volumene tečnosti (Mukai: mediana 4000 [IQR 3350-4800]ml, Veelo: mediana 2052 [IQR 1457-2497] ml, Bahlmann: 3631±936 ml) (102, 109, 110). Važno je napomenuti da u negativnoj studiji (Bahman i sar.) ta primena ciljane nadoknade cirkulatornog volumena pomoću naprednog hemodinamskog monitoringa, nije statistički značajno smanjila primenu tečnosti, naprotiv grupa kod koje se primenio napredni hemodinamski monitoring je dobila nešto više tečnosti nego kontrolna (110). Taniguchi i saradnici takođe nisu pokazali da primena ciljane nadoknade tečnosti utiče na smanjenje postoperativnih komplikacija, ali kod njih nije bilo statističke značajne razlike u ordiniranju tečnosti između grupa. Prosečan intraoperativno dat ukupan volumen tečnosti vođen naprednim hemodinamskim monitoringom je bio 4254,5 ± 1304,2 ml, (101) što je značajno više nego u ERAS grupi iz našeg istraživanja.

Različiti rezultati među studijama su verovatno posledica heterogenosti nastale različito definisanim protokolima optimizacije cirkulatornog volumena uz pomoć naprednih hemodinamskih monitoringa. Poslednjih godina se sve više govori o “toleranciji na tečnosti” i nije preporučeno da se nadoknada tečnosti infuzijom vrši do pune optimizacije (dostizanja maksimalne tačke udarnog volumena na Frank-Starlingovoj krivi kada bolesnik prestaje da bude “volume-responder”). “Tolerancija tečnosti” (eng. *fluid tolerance*), termin nastao u jedinicama intenzivnog lečenja, podrazumeva ordiniranje tečnosti toliko da bolesnik ne bude dehidriran i bez opasnosti od razvoja organske disfunkcije (37). Ideja ovog koncepta je da se bolesniku primeni infuzija do udarnog volumena koji obezbeđuje adekvatnu perfuziju tkiva, bez dostizanja maksimalnog udarnog volumena na Frank-Starlingovoj krivi. Čini se da su istraživanje Veelo i saradnika i naše istraživanje postigli taj cilj.

Ideja koncepta “tolerancije tečnostima” gde se tečnost primenjuje samo u slučaju relativne hipovolemije je da se sačuva endotelni glikokaliks koji je svakako narušen hirurškom traumom. Tokom hirurškog stresa dolazi do oslobađanja raznih proinflamatornih citokina koji mogu da oštete gornji sloj endotelnog glikokaliksa. U tom trenutku dolazi do “curenja tečnosti” u intersticijum i zajedno sa postojećom vazodilatacijom dovodi do hipotenzije. Agresivna nadoknada cirkulatornog volumena dovešće do oslobađanja atriuretičkog peptidnog hormona iz desne pretkomore, koji dalje oštećuje endotelni glikokaliks i dovodi do pomerenja tečnosti iz intravaskularnog prostora u intersticijum. Ovo je glavni razlog zašto intraoperativno ne bi trebalo prekomerno primenjivati infuziju, nego samo u slučaju relativne hipovolemije (10, 19). ERAS protokoli sve više govore o intraoperativnoj primeni tečnosti koja vodi više restriktivnom nego liberalnom pristupu sa ciljem da bolesnik po izvođenju iz operacione sale nije više od 2000ml u pozitivnom bilansu. Uvek bi trebalo imati na umu da se ne nadoknađuju gubici u tzv. “treći prostor” (28, 32, 33).

Primena koloida u svim navedenim radovima je bila viša u grupama sa naprednim hemodinamskim monitoringom nego u kontrolnim grupama (102, 109). U našem istraživanju, u grupi gde je primenjivan napredni hemodinamski monitoring (ERAS grupa), primena koloida je bila statistički značajno manja u odnosu na kontrolnu grupu. Ovo se može objasniti time što je naš protokol sugerisao primenu koloida samo kod izrazito dehidriranih bolesnika, te koloid nije bio rutinski korišćen za “fluid challenge” što je uobičajen protokol (20).

Raniji radovi su pokazali da intraoperativna primena noradrenalina može dovesti do ishemije ili nekroze gastričnog grafta i dugi niz godina nije primenjivan u hirurgiji jednjaka (111). Nedavni rad je pokazao da intraoperativna primena noradrenalina ne utiče na nastanak dehiscencije ezofagogastične anastomoze i može se bezbedno primenjivati u hirurgiji jednjaka (112). Glavna bojazan se zasnivala na činjenici da vaskularizacija “novog jednjaka” (gastričnog transplantata) potiče iz desne gastro-epipločne arterije i neophodno je da se dosegne adekvatan arterijski pritisak kako bi se očuvala dobra perfuzija. Primena noradrenalina ostvaruje cilj postizanja adekvatnog srednjeg arterijskog pritiska, ali njen efekat je vazokonstrikcija što može dovesti i do vazokonstrikcije gastroepipločne arterije. Da bi se ovaj scenario izbegao primena noradrenalina i ostalih vazokonstriktora je bila kontraindikovana (111). U našem istraživanju, primena kontinuirane intraoperativne infuzije noradrenalina je bila statistički značajno viša u ERAS grupi od kontrolne. Ni jedan bolesnik iz ERAS grupe nije razvio dehiscenciju niti “leak” na ezofagogastričnoj anastomozi, što pokazuje da je intraoperativna primena noradrenalina bezbedna ako je bolesnik prethodno optimizovan i nije dehidriran. Najčešći uzrok intraoperativne hipotenzije je vazodilatacija, pa je kontrolisana primena infuzije noradrenalina logična i opravdana (10). Restrikcija tečnosti kontrolisana naprednim minimalno invazivnim monitoringom obezbeđuje optimalnu perfuziju i u trenutku kada je prisutna standardna “two field” limfadenektomija i jednoplućna ventilacija (113). Opsežna limfadenektomija promovise limfnu stazu nekoliko dana nakon operacije, što će dovesti do intersticijalnog edema pluća, ukoliko se primeni prekomerna količina tečnosti. Što je opsežnija limfadenektomija to je rizik za nastanak postoperativnih komplikacija viši (114). Sama jednoplućna ventilacija promovise stvaranje intersticijalnog edema pluća na strani boka na kom bolesnik leži. Kako tokom jednoplućne ventilacije se ventilira samo jedno plućno krilo, ceo volumen krvi u organizmu sada mora da prolazi kroz krvotok jednog plućnog krila usled razvoja hipoksične plućne vazokonstrikcije. Osim što u ovoj situaciji postoji povećan protok krvi kroz jedno plućno krilo, bolesnik leži na istom, i sile gravitacije povećavaju hidrostatski pritisak i promovise nastanak edema. Zajedno sa prekomernom primenom tečnosti razvije se unilateralni plućni edem. S druge strane, plućno krilo koje je izduvano u trenutku rekrutmenta odjednom će primiti visoku koncentraciju kiseonika u alveole, što će naglo inhibisati hipoksičnu plućnu vazokonstrikciju i dovesti do naglog priliva krvi u do sada neventilirane regione i zajedno sa kiseonikom iz alveola dovesti do ishemija-reperfuzija sindroma. U toj situaciji, povećava se oksidativni stres, oslobađaju se slobodni radikali i prisutna je povećana inflamacija koja može oštetiti glikokaliks (115). Prekomerna primena tečnosti i ovde će dovesti do razvoja intersticijalnog plućnog edema ako se ne primenjuje restriktivni pristup. Ovo je vrlo izazovan trenutak za anesteziologa gde postoje kontroverzni zahtevi organizma (s jedne strane zbog prethodno navedenih razloga neophodan je restriktivan pristup, a sa druge strane neophodna je dobra perfuzija tek formirane ezofago-gastrične anastomoze koja zahteva optimalnu primenu tečnosti).

Primena ciljane nadoknade cirkulatonog volumena je pokazala trend snižavanja mortaliteta kod visoko rizičnih i srednje rizičnih bolesnika (22, 116). Iako ERAS protokol za

jednjak ne preporučuje rutinsku primenu naprednog minimalno-invazivnog hemodinamskog monitoringa (6), čini se da je njegova rutinska primena neophodna tokom ezofagektomije sa rekonstrukcijom kako bi se obezbedila bezbedna primena restriktivnog pristupa.

Casado i saradnici su pokazali značaj perioperativne primene tečnosti (intraoperativne i u ranom postoperativnom periodu) na smanjenje postoperativnih plućnih komplikacija. Njihov zaključak je da na petom postoperativnom danu kumulativni bilans ne bi trebalo da pređe 8300ml kako bi se sprečio razvoj postoperativnih plućnih komplikacija (36). Japanske kolege su pratile kumulativni bilans u prva dva POD i pokazale da na POD1 kumulativni bilans tečnosti veći od 3000ml vodi ka razvoju postoperativnih komplikacija (117). Xing i saradnici su u svojoj studiji došli do sličnog zaključka da je pozitivan kumulativni bilans tečnosti na POD1 nezavistan prediktor razvoja postoperativnih respiratornih komplikacija (64). Wei i kolege su u svom radu prikazale da je pozitivan kumulativni bilans tečnosti na POD2 nezavistan prediktor ne samo plućnih komplikacija, nego i ukupnog morbiditeta (118). Glatz i saradnici su prikazali da pozitivan bilans tečnosti na danu operacije >6000ml i POD4 >5500ml su nezavisni faktori rizika za razvoj postoperativnih komplikacija (119). Veelo i saradnici su referisali postoperativni kumulativni bilans tečnosti na danu otpusta iz JIL-a niži kod grupe koja je vođenja ciljanom nadoknadom cirkulatornog volumena, 3490 (IQR 2575–4860)ml naspram 4633 (IQR 3327–6091)ml u grupi vođenoj standardnom nadoknadom tečnosti. Ovo istraživanje je pokazalo da je intraoperativna ciljana nadoknada tečnosti udružena sa nižim postoperativnim kumulativnim bilansom (102).

U našem istraživanju postoperativni kumulativni bilans tečnosti na dan hirurgije i POD1 u ERAS grupi je bio statistički značajno niži nego u kontrolnoj ($p < 0,001$, $p = 0,002$, respektivno). Kumulativni bilans tečnosti na POD2 je bio statistički niži u ERAS grupi u poređenju sa kontrolnom ($p < 0,001$). Na POD4 bolesnici iz ERAS grupe su imali statistički značajno niži kumulativni bilans tečnosti od kontrolne ($p < 0,001$). U sva tri navedena postoperativna dana mediana kumulativnog bilansa tečnosti je bila niža od 3000ml u ERAS grupi. Verovatno je ovo jedan od razloga zbog čega ni jedan bolesnik nije razvio postoperativni intersticijalni plućni edem. Bolesnik u ERAS grupi koji je imao kumulativni bilans na POD1 >3000ml takođe nije razvio intersticijalni plućni edem. Kod ovog bolesnika najviši pozitivan kumulativni bilans tečnosti od 4800ml na POD0 je bio, po radu nemačkih autora, ispod granice pozitivnog kumulativnog bilansa tečnosti koji ukazuje na povišen rizik za razvoj postoperativnih komplikacija (>6000ml) (119). S druge strane pozitivan kumulativni bilans na POD4 >5500ml po istim autorima predstavlja rizik za razvoj plućnih komplikacija (119), dok kod ovog bolesnika na POD4 je bio 7130ml.

Verovatno nekoliko faktora utiču na prevenciju razvoja postoperativnog intersticijalnog edema pluća: primena tečnosti samo kada je neophodno, spore infuzije, prisustvo torakalnog epiduralnog katetera i rana mobilizacija. Intraoperativno i postoperativno data tečnost parenteralnim putem imaju uticaja na razvoj postoperativnih komplikacija. Veoma pozitivan bilans od POD0 do POD2 vodi ka razvoju postoperativnih komplikacija (120). Iako većina istraživanja govori o pozitivnom bilansu tečnosti koji promovise komplikacije na određenom postoperativnom danu, čini se da je najvažnije postići ili biti što bliže konceptu bilansa tečnosti koji je nula u prvih nekoliko dana. Individualan pristup bolesniku je najbitniji i čini se da ne postoji magičan broj koji je univerzalan za sve bolesnike. Koncept postoperativnog

kumulativnog bilansa tečnosti “blizu nule” čini jedan od najvažnijih elemenata ERAS protokola kako bi se smanjila incidenca postoperativnih komplikacija.

Opravdnost ovog koncepta se možda može objasniti činjenicom da se neuroedokrini odgovor na hirurški stres ne završava sa izlaskom bolesnika iz operacione sale. Pokazano je da u prvih 48-72h nakon operacije endotelni glikokaliks ostaje i dalje vulnerabilan, i da prekomerna primena tečnosti u ovom periodu može dalje narušiti već oštećen endotelni glikokaliks i dovesti do pomeranja tečnosti iz intravaskularnog prostora u intersticijum što rezultuje stvaranju generalizovanog edema kod bolesnika (10, 121, 122). Preoptrećenje tečnostima, osim uništenja endotelnog glikokaliksa, vodi ka disfunkciji limfatičnog sistema i njegove nemogućnosti drenaže tečnosti, a kao posledica toga nastaju edemi tkiva (123). Kapacitet limfatičnog sistema kroz organske sisteme je jako važan (124). Posebno je značajno da nadoknda tečnosti tokom i nakon ezofagektomije ne bude prekomerna. Učinjena limfadenektomija za posledicu ima otežanu drenažu limfe kroz pluća u prvih nekoliko dana nakon operacije. Tokom intraoperativnog i u prvim danima postoperativnog perioda postoji značajan skok koncentracije antidiuretskog hormona (ADH), koji zadržava tečnost pospešujući resorpciju tečnosti u bubrezima. Povećana koncentracija aldosterona i renina dovode do resorpcije natrijuma i povećanja njegove koncentracije što olakšava zadržavanje tečnosti i stvaranje edema (125).

Vrsta tečnosti koja se primenjuje tokom perioperativnog perioda je takođe važna radi očuvanja endotelnog glikokaliksa. U našem istraživanju primarni kristaloidni rastvor je bio Hartmanov rastvor, a ostali rastvori su primenjivani individualno u zavisnosti od stanja kiselinsko-bazne ravnoteže i elektrolitnog bilansa (122). Koloidni rastvori koji su korišćeni za nadoknadu cirkulatornog volumena bili su albumin 5%, dok je albumin 20% primenjivan samo u slučaju teške hipoalbuminemije. Rutinska primena 20% albumina, sveže zamrznute plazme i antitrombina 3 nije praktikovana. Navedeni rastvori mogu smanjiti oštećenje endotelnog glikokaliksa i dovesti do njegove reparacije, ali u ovom istraživanju nisu korišćeni u te svrhe (115, 122, 126). U našem istraživanju, koloidni rastvori nisu se primenjivali rutinski kao “*fluid challenge*” tokom operacije. Ranije preporuke su sugerisale primenu koloidnog rastvora kao prvi izbor za procenjivanje bolesnikove zavisnosti od primene rastvora volumena. Danas se za “*fluid challenge*” koriste kristaloidni rastvori. Ranije se koristilo najmanje 250ml rastvora za proveru statusa volumena, a danas se koristi “*mini fluid challenge*”. Koristi se 100-150ml kristaloidnih rastvora kako bi se izbeglo nepotrebno opterećenje bolesnika tečnostima (127, 128). Pretpostavljalo se da je vremenski zadržavanje koloidnih rastvora u intravaskularnom prostoru duže, te su se preporučivali kao primarni rastvori za popunjavanje intravaskularnog korita. Ranije se smtralo da dati odnos kristaloida i koloida u cilju održavanja cirkulatornog volumena bude 3:1. Danas je uočeno da se isti efekat postiže odnosom kristaloid: koloid 1,5:1. Pokazalo se da nema velike razlike u intravaskularnom zadržavanju tečnosti (129). U našem istraživanju albumin 5% se koristio samo ako je nakon inicijalne primene kristaloida kao “*fluid challenge*”, i dalje bio nizak SVV ili SVI rastao za 10%. ERAS grupa je koristila manje koloidnih rastvora, ali više je kontinuirane infuzije noradrenalina intraoperativno.

Osim navedenog, prekomerna primena tečnosti kod bolesnika dovodi do stvaranja perifernih edema, dilucione anemije, dilucione koagulopatije i elektrolitnog disbalansa (123).

U našem istraživanju učestalost intersticijalnog plućnog edema je bila značajno viša u kontrolnoj grupi (69%) sa razvojem pneumonije kod 43,2% bolesnika. U ERAS grupi ni jedan bolesnik nije razvio intersticijalni plućni edem, a samo kod 2,9% bolesnika je verifikovana

pneumonija. Ovo je iznenađujuće niska učestalost. S druge strane, u kontrolnoj grupi incidenca pneumonije je bila visoka. Nedavno su Raftery i kolege pokazali da različite definicije pneumonije dovode do različitih rezultata (130). Često bolesnici nakon operacije jednjaka imaju različite promene na rendgenskom snimku pluća kao posledicu same operacije, nekada je pristuna leukocitoza kao imunski odgovor organizma na hirurški stres uz razvoj povišene telesne temperature. Leukocitoza i povišen CRP se relativno često javljaju kao inflamatorni odgovor na hirurški stres. Navedeni parametri (promene na rendgenskom snimku pluća, leukocitoza i povišena temperatura) se ubrajaju u kriterijume za proglašavanje prisustva pneumonije. Nekada se čini da su ovi kriterijumi zbunjujući. Prisustvo intersticijalnog plućnog edema i leukocitoze zajedno sa hipoksemijom (u našem istraživanju definisana kao $SpO_2 < 91\%$) moglo je dovesti do lažno pozitivne dijagnoze pneumonije kod određenog broja bolesnika. Pokazano je da kod određenog broja pneumonija nakon ezofagektomije infektivni uzročnik nije izolovan, tako da se pretpostavlja da ima dosta oštećenja parenhima pluća kao posledica inflamacije nakon ezofagektomije i pratećeg tretmana, a ne infekcije (130).

Iako se intersticijalni edem pluća po nekim vodičima ubraja u plućne komplikacije (86), mi ih nismo uvrstili u velike plućne komplikacije nego smo ih posmatrali kao entitet za sebe. Čini se da je pojava intersticijalnog plućnog edema upozoravajući znak, da bi pozitivan kumulativni bilans tečnosti trebao prevesti u bilans blizu nuli ili negativan, kako bi se sprečio dalji razvoj postoperativnih komplikacija.

Incidenca dehiscencije ezofago-gastro anastomoze je bila viša u kontrolnoj grupi, ali nije postojala statistički značajna razlika u multivarijantnoj regresionoj analizi između kontrolne i ERAS grupe u ovoj komplikaciji. Pojedini radovi nisu pokazali da postoji veza između nastanka dehiscencije ezofago-gastro anastomoze (EGA) i prekomerne primene tečnosti (109), dok su drugi radovi pokazali povezanost (102, 131). Nedavno su prikazani rezultati retrospektivne studije koji ukazuju da je prekomerna primena infuzione tečnosti nezavistan faktor za nastanak “curenja” sa ezofago-gastro anastomoze. Isti rad je pokazao da prekomerna primena tečnosti nema uticaja na razvoj pneumonije (131). Ipak, najveći broj radova za sada pokazuje da kompetentnost ezofago-gastrične anastomoze najviše zavisi od hirurške tehnike i iskustva samog hirurga (132).

Pored plućnih i “curenja” sa EGA, “de novo” nastala atrijalna fibrilacija (AF) nakon ezofagektomije je relativno česta komplikacija (133). Patofiziologija nastanka AF nakon ezofagektomije nije u potpunosti jasna i najverovatnije je multifaktorijalna. Pleura, perikard kao i pretkomore su direktno izloženi mogućnosti traume tokom samog hirurškog rada što može dovesti do razvoja aritmija, posebno atrijalne fibrilacije. Takođe, tokom intervencije mogu se oštetiti i autonomna nervna vlakna. Sledeći faktor koji može uticati na razvoj postoperativnih aritmija je primena jednoplućne ventilacije (eng. *one-lung ventilation* – OLV). Oksidativni stres, koji nastaje nakon primene OLV, rezultuje prekomernim potrebama za adenozin-tri-fosfatom, u trenutku kada ne postoji dovoljna sinteza istog od strane mitohondrija (134). Atrijalna fibrilacija se smatra upozorenjem da postoji prisustvo udružene komplikacije (pneumonija, “leak” na ezofago-gastro anastomozi) (135). U prisustvu AF verovatnoća plućnih komplikacija, pre svega pneumonije je dva puta viša, a verovatnoća prisustva ili razvoja dehiscencije na ezofago-gastričnoj anastomozi je oko četiti puta viša (136). Pokazano je da su stariji bolesnici koji su preoperativno uzimali lekove kao što su blokatori kalcijumskih kanala, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima ili blokatori angiotenzinskih receptora imali veću incidencu nastanka

atrijalne fibrilacije (137). U našem istraživanju “de novo” atrijalnu fibrilaciju, u ERAS grupi je razvilo 5,8% bolesnika, a u kontrolnoj 19,2% bolesnika. Postojala je statistički značajna razlika u incidenci postoperativnih atrijalnih fibrilacija među grupama u univarijantnoj analizi, ali u multivarijantnoj analizi nije bilo statistički značajne razlike. Hikasa i saradnici su pokazali da bolesnici čiji je postoperativni bilans tečnosti bio viši su češće razvijali atrijalnu fibrilaciju, pneumoniju i tromboembolijske komplikacije (138). Verovatno je niži kumulativni bilans tečnosti jedan od razloga manjeg broja bolesnika koji su razvili atrijalnu fibrilaciju u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu. Druge vrste aritmija (supraventrikularna tahikardija, sinus tahikardija) su se javile kod po dva bolesnika iz obe grupe. Jedan bolesnik u kontrolnoj grupi je razvio postoperativni akutni infarkt miokarda. Ovaj bolesnik je imao koronarnu bolest srca i pre operacije.

Primena anestezije koja štedi opioide je sledeći važan element. Podržana od većine ERAS protokola, navedena tehnika anestezije je važna kako bi se sprečila postoperativna mučnina i povraćanje i brže uspostavila crevna peristaltika (6, 139). Smanjena intraoperativna upotreba opioida dovodi do bržeg buđenja bolesnika i ekstubacije već u operacionoj sali. Primena torakalne epiduralne anestezije omogućava smanjenu upotrebu opioida i ranu ekstubaciju (76). Ponovljene studije su pokazale da primena torakalne epiduralne anestezije dozvoljava bezbednu ekstubaciju na kraju operacije, ranu mobilizaciju, vrši atenuaciju inflamatornog odgovora organizma na hirurški stres i može smanjiti učestalost postoperativnih plućnih komplikacija (50, 74, 140). Beilin i saradnici su pokazali da intraoperativna primena velikih doza fentanila dovodi do imunosupresije prirodnih ćelija ubica (eng. *natural killer* – NK) ćelija. Primena fentanila dovodi do smanjenja broja NK ćelija u postoperativnom periodu. Administracija manjih doza fentanila će ubrzati oporavak NK ćelija i oporavak na normalne vrednosti će biti potpun u prvih 48h, za razliku od intraoperativnog ordiniranja visokih doza fentanila. Pokazano je da u slučaju primene visokih doza fentanila oporavak NK ćelija traje duže, odnosno bolesnici su duže u imunosupresiji (55). Različite studije su pokazale različite uticaje torakalnog epiduralnog katetera na splahičnu cirkulaciju. Trenutni podaci govore u prilog pozitivnog efekta torakalne epiduralne analgezije na splahičnu mikrocirkulaciju (141). Primena torakalnog epiduralnog katetera i restriktivno ordiniranje transfuzije krvi smanjuju učestalost postoperativnih plućnih komplikacija (142). Da bi bolesnik bio optimalno obezboljen, neophodno je plasirati torakalni epiduralni kateter u odgovarajućem nivou. Pokazano je da plasiranjem torakalnog epiduralnog katetera u nivou Th 7-8 se postiže bolja kontrola bola nego plasiranje u nivou Th8-9 (56).

Primena visokog torakalnog epiduralnog katetera (Th 5-6, Th 6-7, Th 7-8) i vođenje anestezije uz minimlanu primenu opioida dovela je do značajnog smanjenja intraoperativne primene opioida (fentanila) u ERAS grupi. 97,1% bolesnika kod kojih je primenjena torakalna epiduralna analgezija iz ERAS grupe su ekstubirani na kraju operacije u operacionoj sali, a 89,9% njih je mobilisano prvog postoperativnog dana. Rana mobilizacija snižava incidencu postoperativnih atelektaza nakon torakoskopske hirurgije jednjaka (143). Ipak, u nedavnom istraživanju holandskih kolega, pokazano je da mobilizacija na POD1 ne utiče na smanjenje postoperativnih komplikacija nakon hirurgije jednjaka (144).

Prethodno je navedena važnost preoperativne pripreme i primena intraoperativnih ERAS elemenata kako bi se smanjio neuroendokrini odgovor na hirurški stres. Stres hiperglikemija (glukoza u serumu >10mmol/l) može biti udružena sa većom incidencom postoperativnih

komplikacija i produženom hospitalizacijom (145). Na prijemu u JIL, veća incidenca hiperglikemije je verifikovana kod bolesnika iz kontrolne grupe. Nakon kardiohirurgije pokazano je torakalna epiduralna analgezija smanjuje učestalost postoperativne hiperglikemije na danu operacije, ali ne u daljem postoperativnom periodu (146). ERAS protokol promovoviše nekoliko elemenata koji mogu da utiču na prevenciju nastanaka postoperativnih stres glikemija (6, 89, 141).

Tokom duodenopankreatektomije je pokazano da je intraoperativna acidoza dobar prediktor razvoja postoperativnih komplikacija. U ovom radu se nije ispitivalo koja vrsta acidoze se razvija tokom operacije (147). U našem istraživanju nije bilo razlike u učestalosti intraoperativne acidoze, ali su bolesnici u kontrolnoj grupi razvijali češće metaboličku acidozu u poređenju sa ERAS grupom. Goense i saradnici su pokazali da je intraoperativni $\text{pH} < 7,25$ jedan od brojnih faktora za nastanak postoperativnog "curenja" sa ezofago-gastro anastomoze (148). Nakon 1h od ulaska u jedinicu intenzivnog lečenja, acidoza je češće verifikovana kod bolesnika iz kontrolne grupe.

Intraoperativne arterijske gasne analize urađene na kraju laparoskopije i nakon kreiranja anastomoze i prelaska sa OLV na dvoplućnu ventilaciju su pokazale statistički značajnu razliku u p50 , $\text{pO}_2(\text{A-a})$ i pO_2/FiO_2 u korist bolesnika iz kontrolne grupe. Na osnovu ovih parametara, možemo reći da je intraoperativna oksigenacija bila bolja kod bolesnika u kontrolnoj grupi u odnosu na bolesnike u ERAS grupi. Ranije je pokazano da je p50 niži kod kritično obolelih u odnosu na zdravu populaciju (149). U postoperativnim arterijskim i gasnim analizama centralne venske krvi uzetim 1h nakon izlaska iz operacione sale i transfera u JIL razlika $\text{SaO}_2\text{-ScvO}_2$ je bila viša u ERAS grupi. Takođe, u naredna tri dana razlika $\text{SaO}_2\text{-ScvO}_2$ je bila statistički značajno više u odnosu na kontrolnu grupu. Uočeno je da su vrednosti ScvO_2 bile niže (ekstrakcija O_2 je bila viša) kod bolesnika u ERAS grupi na POD1, bez statistički značajne razlike u ostalim prikazanim danima. Normalne vrednosti odnosa ekstrakcije O_2 (eng. *oxygen extraction ratio* - O_2ER) su 25-30%, i klinički mogu poslužiti za procenu dostave O_2 ka tkivima. Normalne vrednosti ScvO_2 su oko 65-70% i mogu se koristiti za procenu ekstrakcije O_2 u tkiva. Neophodno je znati da vrednosti ispod preporučenih ne moraju da znače da je bolesnik u anabolizmu. Kod kritično obolelih, niske vrednosti ScvO_2 najverovatnije ukazuju na povećanu ekstrakciju usled srčane disfunkcije ili dehidratacije koja vodi ka anaerobnom metabolizmu. U zdravoj populaciji nakon intenzivnog fizičkog rada vrednost $\text{ScvO}_2 < 50\%$ nije znak da je bolesnik prešao na anaerobni metabolizam, neretko se zna da su oni i dalje u aerobnom metabolizmu. Čini se da i bolesnici nakon hirurgije jednjaka, iako imaju niske vrednosti ScvO_2 na POD0 i POD 1 ne prelaze na aerobni metabolizam. Vrednost $\text{ScvO}_2 > 70\text{-}75\%$ predstavlja upozorenje da postoji slabo preuzimanje kiseonika u tkiva, tj. mitohondrije (129). Vrednost $\text{O}_2\text{ER} > 40\%$ se smatra visokom i, takođe je upozorenje da nema dovoljno preuzimanja kiseonika u tkiva (150, 151). Studija koja je poredila razvoj postoperativnih komplikacija nakon tretmana čiji je cilj bio vrednost $\text{O}_2\text{ER} < 27\%$ kod visoko rizičnih bolesnika nakon elektivne hirurgije je pokazala da su bolesnici kod kojih je zadati cilj bio postignut imali nižu učestalost postoperativnih komplikacija (152). U našoj grupi, višu vrednost O_2ER su imali bolesnici iz ERAS grupe, a zanimljivo je da je to grupa koja je imala manje postoperativnih komplikacija. Bolesnik koji je imao najviši O_2ER u ERAS grupi je bolesnik koji ima najnižu vrednost ScvO_2 i razvio je postoperativnu aritmiju. Pokazano je da nizak ScvO_2 nakon kardiohirurške operacije je upozoravajući znak da može da dođe do razvoja postoperativnih aritmija (151), ali koliko je za sada poznato nije ispitivano kod bolesnika nakon hirurgije jednjaka. Navedeni rezultati gasnih analiza mogu se objasniti

korišćenjem torakalne analgezije tokom operacije u ERAS grupi. Pokazano je da tokom dvoplučne ventilacije primena torakalne epiduralne anestezije ne utiče značajno na promenu srčane frekvence i srednjeg arterijskog pritiska, ali sama jednoplučna ventilacija može značajno negativno uticati na hemodinamiku bolesnika. Čini se da TEA inhibiše hipoksičnu plućnu vazokonstrikciju tokom OLV i na taj način povećava intrapulmonalni šant, smanjujući vrednost pO_2 u krvi (113, 153). Takođe je primećeno da nakon 30min od OLV, $ScvO_2$ u gasnim analizama je niža (153). U našem istraživanju je primećeno da su bolesnici iz ERAS grupe 1h nakon operacije imali nižu vrednost $ScvO_2$, ali bez statistički značajne razlike. U ERAS grupi je statistički više primenjivan noradrenalin intraoperativno i veće doze su primenjivane upravo za vreme OLV. Pokazana je statistički značajna razlika u gapu CO_2 ($pcvCO_2$ - $paCO_2$) između grupa 1h nakon operacije, više vrednosti su imali bolesnici iz ERAS grupe. Normalne vrednosti $pcvCO_2$ - $paCO_2$ iznose ispod 5mmHg. Visoke vrednosti ukazuju na hipoperfuziju tkiva kod kritično obolelih (154). U našem istraživanju više vrednosti CO_2 gapa su imali bolesnici iz ERAS grupe koje su razvili manje postoperativnih komplikacija. Ovakav rezultat se može objasniti time da su izmerene vrednosti iz krvi uzete neposredno nakon OLV i ne predstavljaju realno stanje. Pokazano je da izolovano visoka vrednost CO_2 gapa kod visokorizičnih bolesnika podvrgnutih hirurģiji nije uvek odraz tkivne hipoksije i ne mora se uvek tretirati kako bismo dosegli željene vrednosti ukoliko je bolesnik hemodinamski stabilan (154). Važno je istaći da rezultati koji porede vrednosti iz gasnih analiza nisu dobijeni od svih bolesnika nego samo od polovine (nisu reprezentativne za celu grupu), tako da je trenutne rezultate teško tumačiti, mada u velikom procentu koreliraju sa dostupnim literaturnim podacima. Iako su kod kritično obolelih visoke vrednosti O_2ER povezane sa višim mortalitetom, čini se da nakon elektivne hirurģije to nije slučaj. Kod kritično obolelih očekujemo da ove vrednosti budu visoke usled loše ekstrakcije kiseonika u tkiva, a kod elektivne hirurģije najveći problem u perioperativnom periodu je obično adekvatna dostava kiseonika do tkiva. Čini se da, ako bolesnik nije u infekciji, više vrednosti (do 40%) razlike SaO_2 - $ScvO_2$ favorizuju brži oporavak.

Tokom ovog istraživanja praćeni su inflamatorni paramteri bolesnika u prva četiri dana. Pokazano je da nije bilo statistički značajne razlike u broju leukocita, vrednosti CRP, fibrinogena i vrednosti albumina u prva četiri postoperativna dana među grupama. Neophodno je istaći da nisu svi bolesnici obuhvaćeni ovim istraživanjem i da možda trenutni rezultat ne reflektuje pravo stanje. U ranijem istraživanju je pokazano da je CRP bio statistički značajno niži kod bolesnika kod kojih je primenjen ubrzan oporavak nakon hirurģije na prvom, trećem i sedmom postoperativnom danu (155).

Implementacija ERAS protokola je kompleksna u hirurģiji jednjaka i zahteva multidisciplinarni pristup. Hirurģ, anesteziolog, medicinske sestre i tehničari, fizijatar, fizioterapeut i dijetetičar su neophodni kako bi ERAS protokol bio sproveden u potpunosti. Neophodne su ček liste po kojima bismo proveravali da li su elementi koji smo lokalno zadali bili ispunjeni. Stalna komunikacija između osoblja bi morala da postoji kao i stalne provere uspešnosti primenjenih mera. Najteži deo primene ERAS protokola je da se odbace dosadašnji protokoli i klinička praksa. To je veoma teško ako su dosadašnji protokoli uspešni sa dobrim ishodima. Posebno je teško što implementacija ERAS protokola zahteva veći agažman osoblja.

Dobri rezultati ovog istraživanja su posledica primene ERAS protokola od strane jako iskusnog, uigranog i posvećenog tima. Pokazano je da su multidisciplinarnost i personalizovana terapija prema svakom bolesniku neophodni za ubrzan postoperativni oporavak. Neophodno je

prihvatiti ERAS od strane osoblja cele bolnice i da se ubrzan oporavak postiže tako što se bolesnik optimalno priprema u svim fazama perioperativnog perioda, a ne samo intraoperativno ili postoperativno (9). Optimalna preoperativna priprema i adekvatan odabir bolesnika su ključni kako bi bolesnik bezbedno prošao kroz sve elemente ERAS protokola tokom intraoperativnog i postoperativnog perioda (156). Kod svih bolesnika, a posebno kod visoko-rizičnih, neophodna je dobra komunikacija između anesteziologa i hirurga kako bi se odredio i primenio optimalan tretman za svakog bolesnika ponaosob.

Ovo istraživanje je značajno jer je pokazalo da je implementacija ERAS protokola moguća i bezbedna nakon ezofagektomije. Takođe, ovo istraživanje je pokazalo da je primena ERAS protokola nakon ezofagektomije sa rekonstrukcijom bezbedna i kod visoko-rizičnih bolesnika ocenjenih ASA skorom ≥ 3 .

Ovo istraživanje ima nekoliko ograničenja: relativno mali uzorak, nije randomizovana, i prikazana su iskustva samo jednog centra. Takođe, postoji statistički značajna razlika u ASA statusu između grupa, ali ocenjeni višim statusom su bili bolesnici iz ERAS grupe. Postoji statistički značajna razlika i u indeksu telesne mase, viši BMI su imali bolesnici iz ERAS grupe, iako je NRS-2002 skor bio bez statistički značajne razlike. Postoji statistički značajna razlika i u hirurškom pristupu, a pokazano je da je minimlano-invazivni hirurški pristup smanjuje nastanak postoperativnih komplikacija (103, 157). Ipak, multidisciplinarnost igra važnu ulogu (9), a pokazano je da je uloga anesteziologa jedna od ključnih, jer mnogo elemenata ERAS protokola zavise od anesteziologa, posebno perioperativna nadoknada tečnosti i anestezija sa manjim dozama opioida (8, 79). U našem istraživanju, anesteziolog je bio odogovoran za primenu terapije tečnosti i na odeljenju, tj. tokom celog postoperativnog perioda u ERAS grupi bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

U skladu sa zadatim ciljevima istraživanja, a na osnovu analiziranih podataka i dobijenih rezultata kod bolesnika kod kojih je primenjen ERAS protokol i bolesnika kod kojih je primenjen standardni tretman lečenja nakon ezofagektomije sa rekonstrukcijom, doneli smo sledeće zaključke:

- U ovom istraživanju je pokazano da prekomerna intraoperativna i postoperativna nadoknada cirkulatornog volumena predstavlja faktor rizika za razvoj postoperativnih komplikacija.
- Primena većih doza opioda takođe može predstavljati jedan od faktora rizika.
- Primena ERAS protokola sa akcentom na ciljanu nadoknadu cirkulatornog volumena i primena tehnike anestezije sa poštudnom primenom opioda nije dovela do značajnog smanjenja učestalosti pneumonije i srčanih komplikacija u postoperativnom periodu u multivarijantnoj analizi.
- Primena ERAS protokola sa akcentom na ciljanu nadoknadu cirkulatornog volumena i primena tehnike anestezije sa poštudnom primenom opioda (primena TEA) je dovela do sniženja ukupnog velikog morbiditeta kod ovih bolesnika.
- Dužina boravka u bolnici je bila kraća kod grupe bolesnika kod koje je primenjen ERAS protokol.
- Visok pozitivan postoperativni kumulativni bilans tečnosti kod standardnog tretmana je rezultirao šest puta većom verovatnoćom nastanka intersticijalnog plućnog edema nakon ezofagektomije.
- Intesticijalni plućni edem je upozoravajući znak za potencijalni dalji razvoj postoperativnih komplikacija i signal da se ordinira terapija koja će pozitivan kumulativni bilans tečnosti prevesti u bilans tečnosti blizu nule ili negativan bilans.
- Primena ERAS protokola nije dovela do smanjenja 30-dnevnog, niti 90-dnevnog mortaliteta.
- Dalja istraživanja su neophodna kako bi se utvrdio značaj implementacije ERAS protokola, posebno značaj primene intraoperativne ciljane nadoknade cirkulatornog volumena i pojedinih elemenata postoperativno vođene terapije tečnostima sa ciljem da bilans tečnosti bude blizu nuli.

7. LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Liu CQ, Ma YL, Qin Q, Wang PH, Luo Y, Xu PF, et al. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer.* 2023;14(1):3-11.
3. Milošević Nikola MS. Karcinomi jednjaka i želuca: od epidemiologije do savremenog lečenja. *Serbian Journal of public health.* 2022;96(2):16.
4. Batut. Maligni Tumori u Republici Srbiji 2020. [homepage on the Internet]. Srbija. Available from: www.batut.org.rs/download/publikacije/MaligniTumoriuRepubliciSrbiji2020.pdf
5. Kehlet H. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): good for now, but what about the future? *Can J Anaesth.* 2015;62(2):99-104.
6. Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *World J Surg.* 2019;43(2):299-330.
7. Gillis C, Wischmeyer PE. Pre-operative nutrition and the elective surgical patient: why, how and what? *Anaesthesia.* 2019;74 Suppl 1:27-35.
8. Deana C, Vetrugno L, Bignami E, Bassi F. Peri-operative approach to esophagectomy: a narrative review from the anesthesiological standpoint. *J Thorac Dis.* 2021;13(10):6037-51.
9. Preston SR, Markar SR, Baker CR, Soon Y, Singh S, Low DE. Impact of a multidisciplinary standardized clinical pathway on perioperative outcomes in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2013;100(1):105-12.
10. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-40.
11. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth.* 2019;123(5):570-83.
12. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth.* 1997;78(5):606-17.
13. Lobo DN, Gianotti L, Adiamah A, Barazzoni R, Deutz NEP, Dhataria K, et al. Perioperative nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3211-27.
14. Guo W, Ou G, Li X, Huang J, Liu J, Wei H. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(4):800-3.
15. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50.
16. Gould DW, Lahart I, Carmichael AR, Koutedakis Y, Metsios GS. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013;4(2):111-24.
17. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020;20(9):321-8.
18. Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: An educational review. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(7):475-82.

19. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M, Brettner F, Vogeser M, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care*. 2014;18(5):538.
20. Vincent JL. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int*. 2019;96(1):52-7.
21. Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Crit Care*. 2019;23(1):77.
22. Messina A, Robba C, Calabrò L, Zambelli D, Iannuzzi F, Molinari E, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. *Crit Care*. 2021;25(1):43.
23. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2263-74.
24. Voldby AW, Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. *J Intensive Care*. 2016;4:27.
25. Batchelor TJP, Rasburn NJ, Abdelnour-Berchtold E, Brunelli A, Cerfolio RJ, Gonzalez M, et al. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;55(1):91-115.
26. Peden CJ, Aggarwal G, Aitken RJ, Anderson ID, Balfour A, Foss NB, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Consensus Guidelines for Emergency Laparotomy Part 3: Organizational Aspects and General Considerations for Management of the Emergency Laparotomy Patient. *World J Surg*. 2023;47(8):1881-98.
27. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012;16(5):R197.
28. Kendrick JB, Kaye AD, Tong Y, Belani K, Urman RD, Hoffman C, et al. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(Suppl 1):S29-S34.
29. Jessen MK, Vallentin MF, Holmberg MJ, Bolther M, Hansen FB, Holst JM, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2022;128(3):416-33.
30. Giglio M, Biancofiore G, Corriero A, Romagnoli S, Tritapepe L, Brienza N, et al. Perioperative goal-directed therapy and postoperative complications in different kind of surgical procedures: an updated meta-analysis. *J Anesth Analg Crit Care*. 2021;1(1):26.
31. Bennett VA, Cecconi M. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes. *Indian J Anaesth*. 2017;61(8):614-21.
32. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space'--fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23(2):145-57.
33. Makaryus R, Miller TE, Gan TJ. Current concepts of fluid management in enhanced recovery pathways. *Br J Anaesth*. 2018;120(2):376-83.
34. Rollins KE, Lobo DN. Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy in Elective Major Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg*. 2016;263(3):465-76.
35. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes

- following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311(21):2181-90.
36. Casado D, López F, Martí R. Perioperative fluid management and major respiratory complications in patients undergoing esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2010;23(7):523-8.
 37. Kattan E, Castro R, Miralles-Aguilar F, Hernández G, Rola P. The emerging concept of fluid tolerance: A position paper. *J Crit Care*. 2022;71:154070.
 38. de Keijzer IN, Scheeren TWL. Perioperative Hemodynamic Monitoring: An Overview of Current Methods. *Anesthesiol Clin*. 2021;39(3):441-56.
 39. LIFE IN THE FASTLINE. PiCCO [homepage on the Internet]. FOAM and web resources [updated 2020 Nov 3]. Available from: <https://litfl.com/picco/>
 40. Pinsky MR, Cecconi M, Chew MS, De Backer D, Douglas I, Edwards M, et al. Effective hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2022;26(1):294.
 41. MASIMO. Cardiac Output (CO) Monitoring. [homepage on the Internet]. USA. Available from: [lidcomassimo. https://professional.masimo.com/technology/advanced-hemodynamic-monitoring/cardiac-output-co-monitoring/](https://professional.masimo.com/technology/advanced-hemodynamic-monitoring/cardiac-output-co-monitoring/)
 42. Guarracino F, Bertini P, Pinsky MR. Heterogeneity of Cardiovascular Response to Standardized Sepsis Resuscitation. *Crit Care*. 2020;24(1):99.
 43. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care*. 2011;15(1):R15.
 44. Wang Y, Zhang Y, Zheng J, Dong X, Wu C, Guo Z, et al. Intraoperative pleth variability index-based fluid management therapy and gastrointestinal surgical outcomes in elderly patients: a randomised controlled trial. *Perioper Med (Lond)*. 2023;12(1):16.
 45. Benes J, Kasperek J, Smekalova O, Tegl V, Kletecka J, Zatloukal J. Individualizing Fluid Management in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome and with Reduced Lung Tissue Due to Surgery-A Narrative Review. *J Pers Med*. 2023;13(3).
 46. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):111.
 47. Monnet X, Teboul JL. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):54.
 48. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, Bouchard J, Lamarche Y, Spiegel R, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J*. 2020;12(1):16.
 49. Biais M, de Courson H, Lanchon R, Pereira B, Bardonneau G, Griton M, et al. Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology*. 2017;127(3):450-6.
 50. Beilin B, Shavit Y, Trabekin E, Mordashev B, Mayburd E, Zeidel A, et al. The effects of postoperative pain management on immune response to surgery. *Anesth Analg*. 2003;97(3):822-7.
 51. Santa Cruz Mercado LA, Liu R, Bharadwaj KM, Johnson JJ, Gutierrez R, Das P, et al. Association of Intraoperative Opioid Administration With Postoperative Pain and Opioid Use. *JAMA Surg*. 2023;158(8):854-64.
 52. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2711-9.
 53. Hasegawa T, Oka T, Demehri S. Alarmin Cytokines as Central Regulators of Cutaneous Immunity. *Front Immunol*. 2022;13:876515.

54. Ninković J, Roy S. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids*. 2013;45(1):9-24.
55. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1996;82(3):492-7.
56. Booka E, Nakano Y, Mihara K, Nishiya S, Nishiyama R, Shibutani S, et al. The impact of epidural catheter insertion level on pain control after esophagectomy for esophageal cancer. *Esophagus*. 2020;17(2):175-82.
57. Kingma BF, Eshuis WJ, de Groot EM, Feenstra ML, Ruurda JP, Gisbertz SS, et al. Paravertebral catheter versus EPidural analgesia in Minimally invasive Esophageal resection: a randomized controlled multicenter trial (PEPMEN trial). *BMC Cancer*. 2020;20(1):142.
58. Feenstra ML, van Berge Henegouwen MI, Hollmann MW, Hermanides J, Eshuis WJ. Analgesia in esophagectomy: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2023;15(9):5099-111.
59. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol*. 2006(176 Pt 1):1-40.
60. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):384-94.
61. Weinschenk S, Weiss C, Benrath J, von Baehr V, Strowitzki T, Feißt M. Anti-Inflammatory Characteristics of Local Anesthetics: Inhibition of TNF- α Secretion of Lipopolysaccharide-Stimulated Leucocytes in Human Blood Samples. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6).
62. Gregersen JS, Bazancir LA, Johansson PI, Sørensen H, Achiam MP, Olsen AA. Major open abdominal surgery is associated with increased levels of endothelial damage and interleukin-6. *Microvasc Res*. 2023;148:104543.
63. Dekker NAM, Veerhoek D, Koning NJ, van Leeuwen ALI, Elbers PWG, van den Brom CE, et al. Postoperative microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 2019;74(5):609-18.
64. Xing X, Gao Y, Wang H, Qu S, Huang C, Zhang H, et al. Correlation of fluid balance and postoperative pulmonary complications in patients after esophagectomy for cancer. *J Thorac Dis*. 2015;7(11):1986-93.
65. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*. 2017;2(2):e588.
66. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;10:2287-98.
67. Marshall K, McLaughlin K. Pain Management in Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin*. 2020;30(3):339-46.
68. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
69. Jiang M, Mieronkoski R, Syrjälä E, Anzanpour A, Terävä V, Rahmani AM, et al. Acute pain intensity monitoring with the classification of multiple physiological parameters. *J Clin Monit Comput*. 2019;33(3):493-507.
70. Melzack R. The McGill pain questionnaire: from description to measurement. *Anesthesiology*. 2005;103(1):199-202.
71. van Boekel RLM, Vissers KCP, van der Sande R, Bronkhorst E, Lerou JGC, Steegers MAH. Moving beyond pain scores: Multidimensional pain assessment is essential for adequate pain management after surgery. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177345.

72. Edwards MR, MPW. G. Perioperative fluid and electrolyte therapy. In: RD M, editor. Miller's anesthesia. 1. eight ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1767-810.
73. Salicath JH, Yeoh EC, Bennett MH. Epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia for pain following intra-abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8):CD010434.
74. Gu CY, Zhang J, Qian YN, Tang QF. Effects of epidural anesthesia and postoperative epidural analgesia on immune function in esophageal carcinoma patients undergoing thoracic surgery. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(1):190-6.
75. Al-Rawi OY, Pennefather SH, Page RD, Dave I, Russell GN. The effect of thoracic epidural bupivacaine and an intravenous adrenaline infusion on gastric tube blood flow during esophagectomy. *Anesth Analg.* 2008;106(3):884-7, table of contents.
76. Chandrashekar MV, Irving M, Wayman J, Raimes SA, Linsley A. Immediate extubation and epidural analgesia allow safe management in a high-dependency unit after two-stage oesophagectomy. Results of eight years of experience in a specialized upper gastrointestinal unit in a district general hospital. *Br J Anaesth.* 2003;90(4):474-9.
77. Tang Z, Lu M, Qu C, Zhang Y, Li L, Li S, et al. Enhanced Recovery After Surgery Improves Short-term Outcomes in Patients Undergoing Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2022;114(4):1197-204.
78. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118(1):85-113.
79. Durkin C, Schisler T, Lohser J. Current trends in anesthesia for esophagectomy. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2017;30(1):30-5.
80. Zingg U, Smithers BM, Gotley DC, Smith G, Aly A, Clough A, et al. Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(5):1460-8.
81. Chowdappa R, Dharanikota A, Arjunan R, Althaf S, Premalata CS, Ranganath N. Operative Outcomes of Minimally Invasive Esophagectomy versus Open Esophagectomy for Resectable Esophageal Cancer. *South Asian J Cancer.* 2021;10(4):230-5.
82. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SN, Canet J, Spieth PM, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology.* 2015;123(3):692-713.
83. Seesing MFJ, Kingma BF, Weijs TJ, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Reducing pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 5):S794-S8.
84. Seesing MFJ, Wirsching A, van Rossum PSN, Weijs TJ, Ruurda JP, van Hillegersberg R, et al. Defining pneumonia after esophagectomy for cancer: validation of the Uniform Pneumonia Score in a high volume center in North America. *Dis Esophagus.* 2018;31(6).
85. Weijs TJ, Seesing MF, van Rossum PS, Koëter M, van der Sluis PC, Luyer MD, et al. Internal and External Validation of a multivariable Model to Define Hospital-Acquired Pneumonia After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(4):680-7.
86. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth.* 2017;118(3):317-34.
87. van Workum F, Verstegen MHP, Klarenbeek BR, Bouwense SAW, van Berge Henegouwen MI, Daams F, et al. Intrathoracic vs Cervical Anastomosis After Totally or Hybrid

- Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2021;156(7):601-10.
88. Puccetti F, Wijnhoven BPL, Kuppusamy M, Hubka M, Low DE. Impact of standardized clinical pathways on esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2022;35(2).
89. D'Journo XB, Boulate D, Fourdrain A, Loundou A, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS, et al. Risk Prediction Model of 90-Day Mortality After Esophagectomy for Cancer. *JAMA Surg.* 2021;156(9):836-45.
90. Reeh M, Metze J, Uzunoglu FG, Nentwich M, Ghadban T, Wellner U, et al. The PER (Preoperative Esophagectomy Risk) Score: A Simple Risk Score to Predict Short-Term and Long-Term Outcome in Patients with Surgically Treated Esophageal Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(7):e2724.
91. Brull R, Macfarlane AJR, Chan VWS. Spinal, Epidural, and Caudal Anesthesia. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia.* eight ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 1684-1720.
92. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;262(2):286-94.
93. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schricker T, Carr DB, Carli F, et al. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1380-96, table of contents.
94. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, Thomson JE, Padbury R, Scott M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations 2022. *World J Surg.* 2023;47(1):11-34.
95. Melloul E, Lassen K, Roulin D, Grass F, Perinel J, Adham M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg.* 2020;44(7):2056-84.
96. Apaydin EA, Woo K, Rollison J, Baxi S, Motala A, Hempel S. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for vascular surgery: an evidence map and scoping review. *Syst Rev.* 2023;12(1):162.
97. Kaye AD, Urman RD, Cornett EM, Hart BM, Chami A, Gayle JA, et al. Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2019;35(Suppl 1):S35-S9.
98. Stenberg E, Dos Reis Falcão LF, O'Kane M, Liem R, Pournaras DJ, Salminen P, et al. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: A 2021 Update. *World J Surg.* 2022;46(4):729-51.
99. Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, Alexander JR, Bartolucci AA. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrrectomy. *Chest.* 2004;126(4):1187-94.
100. Jiang K, Cheng L, Wang JJ, Li JS, Nie J. Fast track clinical pathway implications in esophagogastrrectomy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(4):496-501.
101. Taniguchi H, Sasaki T, Fujita H, Kobayashi H, Kawasaki R, Ogata T, et al. Effects of goal-directed fluid therapy on enhanced postoperative recovery: An interventional comparative observational study with a historical control group on oesophagectomy combined with ERAS program. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;23:184-93.

102. Veelo DP, van Berge Henegouwen MI, Ouwehand KS, Geerts BF, Anderegg MC, van Dieren S, et al. Effect of goal-directed therapy on outcome after esophageal surgery: A quality improvement study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0172806.
103. Mariette C, Markar SR, Dabakuyo-Yonli TS, Meunier B, Pezet D, Collet D, et al. Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(2):152-62.
104. Gillis C, Fenton TR, Gramlich L, Sajobi TT, Culos-Reed SN, Bousquet-Dion G, et al. Older frail prehabilitated patients who cannot attain a 400 m 6-min walking distance before colorectal surgery suffer more postoperative complications. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(4):874-81.
105. Gillis C, Ljungqvist O, Carli F. Prehabilitation, enhanced recovery after surgery, or both? A narrative review. *Br J Anaesth*. 2022;128(3):434-48.
106. Riccardi D, Allen K. Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control*. 1999;6(1):64-72.
107. Chen SB, Liu DT, Chen YP. The Impact of Preoperative Nutritional Status on the Survival of Patients With Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Front Surg*. 2021;8:752792.
108. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021;40(7):4745-61.
109. Mukai A, Suehiro K, Watanabe R, Juri T, Hayashi Y, Tanaka K, et al. Impact of intraoperative goal-directed fluid therapy on major morbidity and mortality after transthoracic oesophagectomy: a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2020;125(6):953-61.
110. Bahlmann H, Halldestam I, Nilsson L. Goal-directed therapy during transthoracic oesophageal resection does not improve outcome: Randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2019;36(2):153-61.
111. Theodorou D, Drimousis PG, Larentzakis A, Papalois A, Toutouzas KG, Katsaragakis S. The effects of vasopressors on perfusion of gastric graft after esophagectomy. An experimental study. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(9):1497-501.
112. Walsh KJ, Zhang H, Tan KS, Pedoto A, Desiderio DP, Fischer GW, et al. Use of vasopressors during esophagectomy is not associated with increased risk of anastomotic leak. *Dis Esophagus*. 2021;34(4).
113. Li X, Zhang Q, Zhu Y, Yang Y, Xu W, Zhao Y, et al. Effect of perioperative goal-directed fluid therapy on postoperative complications after thoracic surgery with one-lung ventilation: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):297.
114. Guo Q, Li H, Wang H, Zhang D, Li Y. Effects of standard and total two-field lymph node dissection on prognosis of patients undergoing Esophagectomy. *Pak J Med Sci*. 2022;38(4Part-II):950-4.
115. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):85.
116. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care*. 2013;17(2):209.
117. Kubo Y, Tanaka K, Yamasaki M, Yamashita K, Makino T, Saito T, et al. The Impact of Perioperative Fluid Balance on Postoperative Complications after Esophagectomy for Esophageal Cancer. *J Clin Med*. 2022;11(11).

118. Wei S, Tian J, Song X, Chen Y. Association of perioperative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):266-72.
119. Glatz T, Kulemann B, Marjanovic G, Bregenzer S, Makowiec F, Hoepfner J. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients. *BMC Surg.* 2017;17(1):6.
120. Buchholz V, Hazard R, Yin Z, Tran N, Yip SWS, Le P, et al. The impact of intraoperative and postoperative fluid balance on complications for transthoracic esophagectomy: a retrospective analysis. *BMC Res Notes.* 2023;16(1):315.
121. Pillinger NL, Kam P. Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(3):295-307.
122. Boer C, Bossers SM, Koning NJ. Choice of fluid type: physiological concepts and perioperative indications. *Br J Anaesth.* 2018;120(2):384-96.
123. Perez Nieto OR, Wong A, Lopez Fermin J, Zamarron Lopez EI, Meade Aguilar JA, Deloya Tomas E, et al. Aiming for zero fluid accumulation: First, do no harm. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2021;53(2):162-78.
124. Malbrain ML, Pelosi P, De Laet I, Lattuada M, Hedenstierna G. Lymphatic drainage between thorax and abdomen: please take good care of this well-performing machinery.... *Acta Clin Belg.* 2007;62 Suppl 1:152-61.
125. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e143.
126. Iba T, Levy JH, Hirota T, Hiki M, Sato K, Murakami T, et al. Protection of the endothelial glycocalyx by antithrombin in an endotoxin-induced rat model of sepsis. *Thromb Res.* 2018;171:1-6.
127. Vincent JL, Cecconi M, De Backer D. The fluid challenge. *Crit Care.* 2020;24(1):703.
128. Monnet X, Shi R, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness. What's new? *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):46.
129. Gattinoni L, Carlesso E. Supporting hemodynamics: what should we target? What treatments should we use? *Crit Care.* 2013;17 Suppl 1(Suppl 1):S4.
130. Raftery NB, Murphy CF, Donohoe CL, O'Connell B, King S, Ravi N, et al. The Complexity of Defining Postoperative Pneumonia After Esophageal Cancer Surgery: A Spectrum of Lung Injury Rather Than a Simple Infective Complication? *Ann Surg.* 2022;276(5):e400-e6.
131. Takahashi M, Toyama H, Takahashi K, Kaiho Y, Ejima Y, Yamauchi M. Impact of intraoperative fluid management on postoperative complications in patients undergoing minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective single-center study. *BMC Anesthesiol.* 2024;24(1):29.
132. Bonavina L. Progress in the esophagogastric anastomosis and the challenges of minimally invasive thoracoscopic surgery. *Ann Transl Med.* 2021;9(10):907.
133. Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM, et al. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Ann Surg.* 2012;255(4):658-66.
134. Seesing MFJ, Borggreve AS, Ruurda JP, van Hillegersberg R. New-onset atrial fibrillation after esophagectomy for cancer. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 5):S831-S4.

135. Stawicki SP, Prosciak MP, Gerlach AT, Bloomston M, Davido HT, Lindsey DE, et al. Atrial fibrillation after esophagectomy: an indicator of postoperative morbidity. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(6):399-405.
136. Seesing MFJ, Scheijmans JCG, Borggreve AS, van Hillegersberg R, Ruurda JP. The predictive value of new-onset atrial fibrillation on postoperative morbidity after esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2018;31(11).
137. Chin JH, Moon YJ, Jo JY, Han YA, Kim HR, Lee EH, et al. Association between Postoperatively Developed Atrial Fibrillation and Long-Term Mortality after Esophagectomy in Esophageal Cancer Patients: An Observational Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154931.
138. Hikasa Y, Suzuki S, Mihara Y, Tanabe S, Shirakawa Y, Fujiwara T, et al. Intraoperative fluid therapy and postoperative complications during minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a single-center retrospective study. *J Anesth.* 2020;34(3):404-12.
139. Shanthanna H, Ladha KS, Kehlet H, Joshi GP. Perioperative Opioid Administration. *Anesthesiology.* 2021;134(4):645-59.
140. Huang ZD, Gu HY, Zhu J, Luo J, Shen XF, Deng QF, et al. The application of enhanced recovery after surgery for upper gastrointestinal surgery: Meta-analysis. *BMC Surg.* 2020;20(1):3.
141. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Faenza S. Thoracic epidural anesthesia: Effects on splanchnic circulation and implications in Anesthesia and Intensive care. *World J Crit Care Med.* 2015;4(1):89-104.
142. Kaufmann KB, Baar W, Glatz T, Hoepfner J, Buerkle H, Goebel U, et al. Epidural analgesia and avoidance of blood transfusion are associated with reduced mortality in patients with postoperative pulmonary complications following thoracotomy esophagectomy: a retrospective cohort study of 335 patients. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):162.
143. Hanada M, Kanetaka K, Hidaka S, Taniguchi K, Oikawa M, Sato S, et al. Effect of early mobilization on postoperative pulmonary complications in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery on the esophagus. *Esophagus.* 2018;15(2):69-74.
144. Schuring N, Geelen SJG, van Berge Henegouwen MI, Steenhuizen SCM, van der Schaaf M, van der Leeden M, et al. Early mobilization after esophageal cancer surgery: a retrospective cohort study. *Dis Esophagus.* 2023;36(6).
145. Davis G, Fayfman M, Reyes-Umpierrez D, Hafeez S, Pasquel FJ, Vellanki P, et al. Stress hyperglycemia in general surgery: Why should we care? *J Diabetes Complications.* 2018;32(3):305-9.
146. Anderson RE, Ehrenberg J, Barr G, Brismar K, Owall A, Alserius T, et al. Effects of thoracic epidural analgesia on glucose homeostasis after cardiac surgery in patients with and without diabetes mellitus. *Eur J Anaesthesiol.* 2005;22(7):524-9.
147. Dang C, Wang M, Wang T, Qin R. Intraoperative pH Is a Reliable Prognostic Factor for Patients With Periapillary Carcinoma Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Front Oncol.* 2021;11:764572.
148. Goense L, van Rossum PS, Tromp M, Joore HC, van Dijk D, Kroese AC, et al. Intraoperative and postoperative risk factors for anastomotic leakage and pneumonia after esophagectomy for cancer. *Dis Esophagus.* 2017;30(1):1-10.
149. Myburgh JA, Webb RK, Worthley LI. The P50 is reduced in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1991;17(6):355-8.

150. Nasser B, Tageldein M, AlMesned A, Kabbani M. Effects of blood transfusion on oxygen extraction ratio and central venous saturation in children after cardiac surgery. *Ann Saudi Med.* 2017;37(1):31-7.
151. van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. *Crit Care.* 2011;15(5):232.
152. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest.* 2007;132(6):1817-24.
153. Li XQ, Tan WF, Wang J, Fang B, Ma H. The effects of thoracic epidural analgesia on oxygenation and pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation: an meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:166.
154. Huette P, Ellouze O, Abou-Arab O, Guinot PG. Venous-to-arterial pCO₂ difference in high-risk surgical patients. *J Thorac Dis.* 2019 Jul;11(Suppl 11):S1551-S1557.
155. Chen L, Sun L, Lang Y, Wu J, Yao L, Ning J, Zhang J, Xu S. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and cellular and humoral immunity after esophagectomy for esophageal cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:449.
156. Jindal P, Patil V, Pradhan R, Mahajan HC, Rani A, Pabba UG. Update on preoperative evaluation and optimisation. *Indian J Anaesth.* 2023;67(1):39-47.
157. Bras Harriott C, Angeramo CA, Casas MA, Schlottmann F. Open versus hybrid versus totally minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;164(6):e233-e54.

Spisak objavljenih radova:

1. Djukanovic M, Skrobic O, Stojakov D, Knezevic NN, Milicic B, Sabljak P, Simic A, Milenkovic M, Sreckovic S, Markovic D and Palibrk I. Impact of fluid balance and opioid-sparing anesthesia within enhanced recovery pathway on postoperative morbidity after transthoracic esophagectomy for cancer. *Front.Med.* 2024(11):1366438. doi: 10.3389/fmed.2024.1366438 M22 IF:3,9
2. Đukanović M, Palibrk I, Stojakov D. Ciljana terapija tečnostima u velikoj torako-abdominalnoj hirurgiji. *Medicinski podmladak.* doi:10.5937/mp76-49694.

BIOGRAFIJA AUTORA

Marija S. Đukanović, doktor medicine, je rođena 14.septembra 1982. godine u Sremskoj Mitrovici. Osnovnu školu je završila u Bogatiću, a gimnaziju u Šapcu. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je diplomirala 2009. godine sa prosečnom ocenom 8,83. Posle obavljanja obaveznog lekarskog staža započela je specijalizaciju Anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine. Istu je završila položivši specijalitički ispit sa odličnom ocenom 2017.godine. Rad iz specijalističkih akademskih studija je odbranila 2014. godine pod nazivom: „Perioperativna enteralna ishrana u digestivnoj hirurgiji“ uz mentorstvo doc. dr Dejana Stojakova.

Za izbor u zvanje kliničkog asistenta na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, Katedra hirurgije sa anesteziologijom, je prvi put izabrana novembra 2019. Reizabrana je novembra 2022. godine.

Od 10.oktobra 2013. godine zaposlena je na neodređeno vreme u Centru za anesteziju i reanimatologiju, pri Klinici za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška klinika, Univerzitetski Klinički Centar Srbije.

Od 2022. godine je šef Odseka Jedinice intenzivnog lečenja, Centra za anesteziju i reanimatologiju, pri Klinici za digestivnu hirurgiju, UKCS.

Užu specijalizaciju iz Intenzivne medicine je upisala 2021. godine.

Bila na stručnom usavršavanju na Univerzitetskoj klinici Eppendorf, Hamburg u trajanju od mesec dana- 1-30. septembar 2017.

Pohađala je više stručnih kongresa i kurseva iz oblasti intenzivne medicine i anesteziologije u inostranstvu.

Pored drugih nagrada za najbolje poster prezentacije na kongresima, nosilac je i nagrade za najbolju oralnu prezentaciju na međunarodnom kongresu Romainan Hernia days (A VI-A CONFERINȚĂ ARCPA), Sibiu, 2018. pod nazivom: “Measurement of intra-abdominal pressure following complex abdominal wall reconstruction – is it indication for urgent reoperation?”.

Sekretar je Nacionalnog udruženja za enteralnu i parenteralnu ishranu i časopisa Udruženja anesteziologa i intenzivista Srbije.

Autor je i koautor brojnih radova i poglavlja u knjigama, kao i predavač na domaćim i međunarodnim sastancima.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Марија Ђукановић

Број индекса РХ 02/14

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом:

Плућне и срчане компликације након езофагектомије са реконструкцијом

- Резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

У Београду,

Потпис аутора

07.07.2024.

Образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Марија Ђукановић

Број индекса РХ02/14

Студијски програм Реконструктивна хирургија

Наслов рада **Плућне и срчане компликације након езофагектомије са реконструкцијом**

Ментор проф. др Дејан Стојаков

Коментор проф. др Иван Палибрк

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

У Београду, 07.07.2024.

Потпис аутора

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Плућне и срчане компликације након езофагектомије са реконструкцијом

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

- Ауторство (CCBY)
- Ауторство–некомерцијално(CC BY-NC)
- Ауторство–некомерцијално–без прерада (CCBY-NC-ND)
- Ауторство–некомерцијално–делити под истим условима (CCBY-NC-SA)
- Ауторство–без прерада (CCBY-ND)
- Ауторство–делити под истим условима (CCBY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 07.07.2024.

- **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
- **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
- **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
- **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
- **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
- **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.