

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 05.06.2024. godine, broj 19/XXVI-1/3M<sup>Б</sup>, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Plućne i srčane komplikacije nakon ezofagektomije sa rekonstrukcijom“

kandidatkinje dr Marije Đukanović, zaposlene u Centru za anesteziologiju sa reanimatologijom Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu.

Mentor je vanredni profesor dr Dejan Stojakov.

Komentor je vanredni profesor dr Ivan Palibrk

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

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

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

**IZVEŠTAJ**

**A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije**

Doktorska disertacija dr Marije Đukanović napisana je na ukupno 74 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metodologija, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 19 tabela, jedan grafikon i šest slika. Doktorska

disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji.

U **uvodu** su izneti epidemiološki podaci vezani za malignitet jednjaka, incidenca u svetu i u Srbiji. Prikazano je mesto hirurških procedura u terapiji ove bolesti. U cilju ubrzanog oporavka, smanjenja postoperativnog morbiditeta i mortaliteta u hirurško lečenje se uvodi ERAS protokol (*Enhanced recovery after surgery*). U uvodu su izneti podaci o uvođenju ovog protokola u kliničku praksu, njegovi delovi i elementi. Poseban akcenat je stavljen na problematiku uvođenja ovog protokola u svakodnevnu hirurgiju.

Delovi ERAS protokola, preoperativni, intraoperativni i postoperativni su jasno podeljeni. U njima je navedeno da je to multidisciplinarni pristup hirurgiji. Ipak je naglašeno da je pivotalno mesto u celoj proceduri dodeljeno anesteziologu. Anesteziolog ima vazno mesto od trenutka prijema bolesnika u bolnicu (procena nutritivnog statusa) i priprema za intervenciju. Potom mesto anesteziologa tokom izvođenja hirurške intervencije koje je važno za izbor anestezije, održavanje hemodinamske stabilnosti i adekvatne nadoknade cirkulatornog volumena. Uloga anesteziologa se nastavlja u postoperativnom toku, a vezana je za dalju ciljanu nadoknadu cirkulatornog volumena, terapiju postoperativnog bola, odnosno za sprovođenje elemenata ERAS protokola.

Doktorantkinja je u svom radu iznela značajne fiziološke i patofiziološke činjenice koje pokazuju značaj ciljane nadoknade cirkulatornog volumena u cilju očuvanja endotelnog glikokaliksa, smanjenja nastanka intesticijalnog edema. Akcentovan je intesticijalni edem kao glavni razlog nastanka postoperativnog mortaliteta, tj. komplikacija. Jasno su navedeni načini hemodinamskog monitoringa i održavanja bilansa tečnosti uz iznošenje dilema da li je rešenje problema održavanje bilansa tečnosti skoro na nuli, ili dozvoliti slobodan unos tečnosti. Ciljana nadoknada tečnosti je jedan od važnih elemenata ERAS protokola.

Pored ciljane nadoknade tečnosti, intraoperativna i postoperativna analgezija, tj terapija bola, primenom torakalnog periduralnog katetera je detaljno opisana uz fiziološko i patofiziološko objašnjenje njenog značaja u ubrzanom oporavku bolesnika posle hirurgije jednjaka.

Potom je doktorantkinja objasnila i sve intraoperativne i postoperativne elemente ERAS protokola uz mogućnost njihove primene u svakodnevnom radu.

Postoperativne komplikacije su teško zaobilazan deo hirurgije jednjaka. U uvodu je navela najvažnije komplikacije posle ove hirurgije, kao i mogućnosti za njihovo smanjenje. Poseban akcenat je stavljen na plućne i srčane komplikacije.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Glavni cilj je da se ispita incidenca 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, odnosno uz promenu torakalnog periduralne anestezije i analgezije.

Pored glavnog cilja navedeni su i sledeći ciljevi određivanja 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. Zatim da se odredi učestalost 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). I na kraju poslednji cilj određivanje 30-to i 90-to dnevnog mortaliteta.

Svi ovi ciljevi su u skladu sa radnom hipotezom 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.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o retrospektivnom istraživanju koje je rađeno na Klinici za digestivnu hirurgiju - Prva hirurška u periodu od decembra 2017. do marta 2021. godine. Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (88/46). Svi bolesnici koji su primljeni pod dijagnozom karcinoma jednjaka su bili procenjivani da li su za ulazak u studiju. Bolesnici su podvrgnuti odstranjivanju jednjaka uz rekonstrukciju. Intervencija je radjena endoskopski, laparotomijski, torakotomijski ili hibridno gde je jedan deo hirurške intervencije radjen otvorenom metodom a drugi deo laparoskopskom metodom. Bolesnici su podeljeni u dve grupe. Prva (ERAS) grupa, nju su činili bolesnici koji su pripremani i kod kojih je anestezija vođena po principima ERAS protokola sa akcentom na napredni hemodinamski monitoring uz ciljanu nadoknadu tečnosti i primenu torakalnog periduralnog katetera za održavanje intraoperativne i

postoperativne analgezije Kao napredni hemodinamski monitoring korišćen je LiDCOrapid monitor. Drugu grupu (Kontrolnu) činili su bolesnici kojima su priprema i anestezija izvođena po uobičajenom protokolu za ovu vrstu operacija. Takav način je podrazumevao slobodnu nadoknadu tečnosti, bez naprednog hemodinamskog monitoringa i bez primene torakalnog periduralnog katetera. Ovde je analgezija održavana primenom opioidnih analgetika. Po dolasku bolesnika u jedinicu intenzivnog lečenja brigu o bolesnicima je preuzimao anesteziolog. Po odlasku na odeljenje o bolesnicima iz ERAS grupe brinuo je anesteziolog, a o bolesnicima iz Kontrolne je brinuo odeljenski hirurg.

Protokoli preoperativne pripreme, intraoperativnog vođenja anestezije i postoperativne terapije i nege u Jedinici intenzivnog lečenja i na odeljenju su detaljno prikazani u tabeli i kroz tekst u poglavlju materijal i metod. U ERAS grupi nadoknada cirkulatornog volumena je vršena pomoću naprednog hemodinamskog monitoringa (LiDCOrapid), u cilju održavanja srčanog minutnog i udarnog volumena, srčanog indeksa, sistemskog vaskularnog otpora i varijacije udarnog volumena u fiziološkim granicama. Nadoknada cirkulatornog volumena u Kontrolnoj grupi je vršena prema održavanju arterijskog pritiska, pulsa, diureze.

U materijalu i metodama navedene su i sve komplikacije i neželjeni efekti koji su praćeni tokom intraoperativnog i postoperativnog perioda. Pored toga praćeni su bilansi tečnost tokom operacije, kao i nultog, prvog, drugog, trećeg i četvrtog postoperativnog dana. Takođe je praćen i kumulativni bilans tečnosti intraoperativno kao i u prva tri postoperativna dana.

U ovom poglavlju su definisane postoperativne komplikacije, mobilizacija, postoperativna terapija bola, nadoknada tečnosti i način njihovog praćenja i analize. Akcenat na praćenim komplikacijama je bio na plućnim i na kardiološkim komplikacijama. Posebna pažnja je stavljena na plućne komplikacije i na intersticijalni edema pluća, kao jedan od stepenika u razvoju postoperativne atelektaze pluća i pneumonije.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 157 reference.

## B) Provera originalnosti doktorske disertacije

20.maja 2024. godine izvršena je provera originalnosti doktorske disertacije. Similarity Index iznosi 8%. Razlozi iznetih podudarnosti su imena procedura, nazivi koji su u opštoj upotrebi u medicini. Takođe, tu se nalazi i objavljen rad doktorantkinje. Pored toga navedeni su i neki radovi koji nemaju dodirnih tačaka sa doktorskom disertacijom.

## C) Kratak opis postignutih rezultata

Ovo istraživanje je obuhvatilo 121 bolesnika koja su bila podvrgnuta ezofagektomijama, bilo otvorenom hirurgijom, laparoskopskom hirurgijom ili hibridnom hirurgijom. Bolesnici su podeljeni u dve grupe: ERAS grupu koja je obuhvatila 69 bolesnika i kontrolnu grupu koja je uključila 52 bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u polu, godinama, telesnoj masi među grupama. Nije bilo statistički značajne razlike u komorbiditetu i stadijumu bolesti između grupa. Postojala je statistički značajna razlika u ASA statusu između grupa - ERAS grupa je ocenjena statistički značajno višim ASA statusom ( $p=0,005$ ). To nam govori da su u ERAS grupi bili bolesnici koji su kompleksniji za vođenje anestezije. S druge strane, nije bilo statistički značajne razlike u POSSUM skoru, iako su bolesnici iz ERAS grupe imali više vrednosti POSSUM skora, mediana [IQR] (18 [13-38] vs. 16 [13-30],  $p=0,315$ ).

Hirurške intervencije u ERAS grupi su statistički kraće trajale 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]),  $p=0,957$ .

Intraoperativna 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,  $p=0,009$ ). 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 telesene 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],  $p < 0,001$ ). 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,  $p < 0,001$ ). 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,  $p < 0,001$ ).

Statistički značajno je više primenjivana intraoperativna vazopresorna potpora kod bolesnika u ERAS grupi u odnosu na kontrolnu (52,2% vs. 7,7%,  $p < 0,001$ ). Hipotenzija je bila statistički značajno češća u ERAS grupi.

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%,  $p < 0,699$ ).

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 noradrenalina ( $p = 0,183$ ). Uopšte kumulativni bilans je bio manji u ERAS grupi bolesnika.

Bolesnici iz ERAS grupe su statistički značajno kraće bili na postoperativnoj mehaničkoj ventilaciji. 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%,  $p < 0,001$ ).

Nije postojala statistički značajna razlika u mortalitetu na 30-tom danu između ERAS i kontrolne grupe,  $p = 0,077$ . 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.

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,  $p < 0,001$ ). 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 razvilo intersticijalni edem pluća ( $p < 0,001$ ). Bolesnici iz ERAS grupe su imali nižu učestalost velikih plućnih komplikacija, pneumonija 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%,  $p = 0,313$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti infekcija koje su zahtevale produženu hospitalizaciju između ERAS i kontrolne grupe (18,8% vs. 32,7%,  $p = 0,081$ ).

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 i oko šest puta veću verovatnoću za razvoj intersticijalnog plućnog edema.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Hirurgija jednjaka je izuzetno kompleksna hirurgije jer zahteva u pojedinim intervencijama abdominalni pristup zajedno sa torakotomijama. To dovodi do značajnih intraoperativnih i

postoperativnih komplikacija. Baš zbog te kompleksnosti, veoma je teško u ovu hirurgiju uvesti neku novinu. Svi se drže ustaljenih protokola. Primena ERAS protokola uvodi brojne promene u ovoj hirurgiji i anesteziji. To dovodi do problema za njegovu implementaciju i traže se čvrsti dokazi o benefitu i sigurnosti svakog njegovog elementa koji bi bio uključen u protokol.

Ipak se vremenom pokazalo da ovaj koncept može biti primenjen i u hirurgiji jednjaka ma koliko ova implementacija bila kompleksna i teška. Ova implementacija traži podršku i razumevanje hirurga, anesteziologa, medicinskih tehničara, rukovodstva bolnice (Batchelor i saradnici 2019.). Odnosno, oni su objasnili potrebu za postojanjem multidisciplinarnog tima. Tako su Cerfolio sa saradnicima 2004, i Jiang sa saradnicima 2009, pokazali da je primena ERAS protokola moguća i u hirurgiji jednjaka.

U ovoj disertaciji je naglašen značaj uticaja ciljane nadoknade tečnosti, naprednog hemodinamskog monitoringa, primene torakalnog peridurala kao elemenata ERAS protokola u hirurgiji jednjaka, na postoperativni morbiditet i mortalitet. Radovi podržavaju rezultate ovog istraživanja da je moguće uz primenu ERAS protokola izvoditi hirurške intervencije na jednjaku i kod bolesnika starije životne dobi, sa značajnim komorbiditetima. Kao i u ovom istraživanju ERAS protokol smanjuje dužinu hospitalizacije, smanjuje intenzitet postoperativnog bola, ubrzava mobilizaciju bolesnika, mobilizaciju creva, ubrzava sintezu proteina. Međutim, kao i u ovom istraživanju ne smanjuju postoperativni mortalitet (Tang i saradnici 2022. i Taniguchi sa saradnicima 2018.).

Ciljana nadoknada cirkulatornog volumena uz primenu naprednog hemodinamskog monitoringa je u centru pažnje poslednjih dvadesetak godina. Ovakva ciljana nadoknada tečnosti tokom hirurških intervencija na jednjaku je dovela do smanjenja učestalosti plućnih komplikacija, medijastinalnog abscesa i dužine boravka u jedinici intenzivnog lečenja. Takođe ova ciljana nadoknada tečnosti uz održavanje bilansa tečnosti skoro do nule, je uticala na smanjenje pojave postoperativnog plućnog edema. Ovo su rezultati koji podržavaju rezultate koji su dobijeni u ovoj doktorskoj disertaciji (Veelo i saradnici 2017., Mukai i saradnici 2020., Bahlman i saradnici 2019.). Ali ima i istraživanja koja ne podržavaju model bilansa skoro do nule i ciljanu nadoknadu tečnosti, ističući da to smanjuje postoperativne komplikacije, ali bez statistički značajne razlike (Taniguchi i saradnici 2018.). Međutim, ovo može biti posledica nehomogenih grupa.



Značaj ciljane nadoknade tečnosti je naglašen u ovoj disertaciji a i u brojnim radovima. Nizak kumulativni bilans je i u drugim radovima povezan sa smanjenim morbiditetom. Pozitivan kumulativni bilans je prediktor plućnih komplikacija. Ovo istraživanje je pokazalo da je intraoperativna ciljana nadoknada tečnosti udružena sa nižim postoperativnim kumulativnim bilansom (Casado i saradnici 2010, Xing i saradnici 2015, Kubo i saradnici 2022., Veelo i saradnici 2017., Wei i saradnici 2008., Glatz i saradnici 2017., Walsh i saradnici 2021.). Koncept postoperativnog kumulativnog bilansa tečnosti "blizu nule" čini jedan od najvažnijih elemenata ERAS protokola kako bi se smanjila incidenca postoperativnih komplikacija. To je pokazano i u ovoj doktorskoj tezi. Preopterećenje tečnostima dovodi do daljeg oštećenja glikokaliksa, otežne limfne drenaže, što vodi ka odlasku tečnosti u intesticijum. Sve to dovodi do stvaranja uslova za postoperativne komplikacije (Perez i saradnici 2021, Malbrain i saradnici 2007, Evans i saradnici 2021.). Intersticijalni edem pluća je u ovoj disertaciji značajno češći u kontrolnoj grupi. To je posledica prekomernog unosa tečnosti što je pokazano i u drugim istraživanjima. Dehiscencija ezofago-gastro anastomoze se dugo smatrala, da ima veze sa prekomernim unosom tečnosti. Međutim pokazalo se da njena kompetentnost najviše zavisi od iskustva i veštine hirurga (Bonavina i saradnici 2021.). Pored ovih komplikacija, atrijska fibrilacija je u ovom radu bila češća kod bolesnika sa pozitivnim bilansom tečnosti. Slični rezultati su nađeni i u drugim istraživanjima. Tako je bilans blizu nule zaštitni „faktor“ za nastanak atrijskih fibrilacija (Chin i saradnici 2016., Hikasa i saradnici 2020.).

Primena visokog torakalnog epiduralnog katetera (Th 5-6, Th 6-7, Th 7-8) i vođenje anestezije uz minimlanu primenu opioida dovela je značajnog smanjena 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. Ipak, u nedavnom istraživanju holandskih kolega, pokazano je da mobilizacija na POD1 ne utiče na smanjenje postoperativnih komplikacija nakon hirurgije jednjaka (Hanada i saradnici 2018, Schuring i saradnici 2023.).

Ovo istraživanje je dalo dobre rezultate koji podržavaju primenu ERAS protokola u hirurgiji jednjaka. Mora se razumeti da je ovde kao i u drugim radovima istaknuta neophodnost za rad multidisciplinarnog tima koji je iskusan i dobro uigran. Sve faze i elementi ERAS protokola

su važni za uspeh implementacije protokola. Ovo istraživanje je značajno jer je pokazalo da je implementacija ERAS protokola moguća i bezbedna nakon ezofagektomije.

### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

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.

### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „ Plućne i srčane komplikacije nakon ezofagektomije sa rekonstrukcijom“, doktorke Marije Đukanović, predstavlja jedan vrlo kompleksan, složen, sveobuhvatan i redak rad u našoj zemlji, a mora se priznati i u svetu. Hirurgija jednjaka je zahtevna i može je vršiti vrlo mali broj dobro obučanih i iskusnih hirurga. Ti hirurzi imaju svoje rutine, svoje protokole. Veoma je teško pokazati da nešto može da poboljša rezultate u hirurgiji jednjaka. Ovaj rad kao i radovi kolega u inostranstvu pokazuje da je i u ovoj hirurgiji moguće napraviti poboljšanja i smanjiti komplikacije. U realizaciji ovog rada je korišćen visokosofisticiran monitoring, za koji se pokazuje da postaje nezamenljiv u velikim operativnim zahvatima. On dovodi do značajnog poboljšanja ishoda lečenja. Na rezultatima ovog rada treba zasnovati koncepcije novih protokola u hirurgiji jednjaka, naročito jer ovi rezultati nalaze podršku i u drugim rezultatima različitih istraživača.

Pored toga, zbog svog značaja objavljeni rezultati iz ovog istraživanja će sigurno postati i deo nekih vodiča i protokola u hirurgiji jednjaka.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Marije Đukanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 01.07.2024.

Članovi komisije

Akademik profesor dr Predrag Peško

---

Redovni profesor dr Predrag Stevanović

---

Docent dr Keramatollah Ebrahimi

---

Docent dr Dejan Marković,

---

Redovni profesor dr Radmilo Janković

---

Mentor:

Prof. dr Dejan Stojakov

---

Komentor:

Prof. dr Ivan Palibrk

---