

Preoperativna korekcija anemije i ciljna nadoknada tečnosti u prevenciji miokardnog oštećenja kod pacijenata podvrgnutih otvorenom hirurškom lečenju aneurizmatске bolesti abdominalne aorte

Uvod

Perioperativni neželjeni kardiovaskularni događaji (eng. *Major Adverse Cardiac Events - MACE*) ostaju značajan problem kod pacijenata sa aneurizmom abdominalne aorte (AAA) koji su podvrgnuti otvorenom hirurškom lečenju (1). Incidencija AAA je 13,2-16 slučajeva na 100000 stanovnika. Godišnje se u Srbiji učini oko 320 otvorenih elektivnih procedura na abdominalnoj aorti zbog AAA (2).

Ishemija miokarda kod nekardijalne hirurgije (eng. *Myocardial Injury after Non-cardiac Surgery - MINS*) predstavlja značajan periproceduralni faktor, često ostajući subklinički i nedijagnostikovao bez aktivnog monitoringa (3). Kod vaskularnih pacijenata *MINS* može značajno povećati postoperativni morbiditet i mortalitet, nezavisno od prisustva simptoma, što ukazuje na potrebu za proaktivnim merenjem troponina i optimizacijom kardiovaskularnog statusa pre i nakon intervencije. *MINS* se definiše kao porast koncentracije troponina unutar 30 dana nakon operacije, pri čemu su maksimalne vrednosti troponina nakon trećeg postoperativnog dana nezavisan prediktor 30-dnevnog mortaliteta, kao i rizika od smrti do godinu dana posle operacije (4–6). Praćenje *MINS* kao primarnog ishoda ima prednost u odnosu na *MACE* jer omogućava ranije i senzitivnije prepoznavanje srčanih komplikacija nakon operacije. Za razliku od *MACE*, koji obuhvata samo klinički manifestne događaje poput infarkta miokarda, srčane smrti ili reanimacije, *MINS* uključuje i subklinička oštećenja miokarda otkrivena porastom troponina. Time se omogućava identifikacija većeg broja rizičnih pacijenata i primena preventivnih mera pre nego što dođe do ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. Procenjuje se da je incidencija *MINS* kod pacijenata podvrgnutih otvorenom hirurškom lečenju abdominalne aorte između 30% i 40% (7,8).

Implementacija *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)* protokola je dovela do značajnih benefita kako kod pacijenata, tako i kod bolnica, u smislu skraćivanja dužine bolničkog lečenja za 30-50% kao i značajnog smanjenja ponovnog prijema u bolnicu (9). Obuhvata nekoliko elementa primenjenih pre-, intra- i postoperativno. Elementi od značaja u prevenciji oštećenja miokarda predstavljaju korekciju anemije i ciljna nadoknadu tečnosti.

Interakcija između anemije, ravnoteže tečnosti i potrebe miokarda za kiseonikom predstavlja značajan izazov u perioperativnom zbrinjavanju pacijenata (9). Anemija se često primećuje kod ove populacije pacijenata zbog hronične upale, nedostataka u ishrani i osnovne kardiovaskularne bolesti. Ako se ne leči, može pogoršati ishemiju miokarda smanjenjem isporuke kiseonika već kompromitovanoj koronarnoj cirkulaciji. Tradicionalni pristupi korekciji anemije, kao što su transfuzije krvi, nose rizike uključujući *fluid overload*, inflamatorne odgovore i povećanu stopu smrtnosti (10). Istovremeno, perioperativno upravljanje nadoknadom tečnosti igra ključnu ulogu u održavanju hemodinamske stabilnosti. Konvencionalne strategije nadoknade tečnosti se često oslanjaju na statičke hemodinamske parametre, što može dovesti do suboptimalnog oživljavanja zapremine, doprinoseći ili hipoperfuziji ili preopterećenju tečnošću (11,12).

Intraoperativna nadoknada tečnosti posmatra se kao kontinuirani proces koji obuhvata preoperativni, intraoperativni i postoperativni period. Cilj preoperativne nadoknade tečnosti jeste da pacijent pri dolasku u operacionu salu bude hidriran i u stanju euvolemije. Ovo se

postigne izbegavanjem produženog gladovanja, pravilnom mehaničkom pripremom creva, kao i ingestijom čistih rastvora ugljenih hidrata dva sata pre hirurškog zahvata. Tokom intraoperativnog perioda, cilj je održavanje centralne euvolemije uz izbegavanje hipervolemije, zbog čega je neophodno napraviti individualizovan plan nadoknade tečnosti. Procena gubitka tečnosti, a time i potreba za nadoknadom, tradicionalno se bazirala na trajanju preoperativnog gladovanja, nevidljivim gubicima tokom operacije i gubicima usled krvarenja. Nesumnjivo je ustanovljeno da su i hipovolemija i hipervolemija povezane sa povećanom incidencijom postoperativnih komplikacija. Hipovolemija, s jedne strane, dovodi do vazokonstrikcije i neadekvatne perfuzije organa, što može rezultirati ozbiljnom organskom disfunkcijom. S druge strane, hipervolemija uzrokuje intersticijalni edem i lokalnu inflamaciju tkiva, što negativno utiče na reparaciju tkiva i povećava rizik od dehiscencije i infekcije rane. U savremenoj eri intenzivne nege, brojni dokazi podržavaju usvajanje koncepta „ciljne i individualizovane terapije tečnostima“ sa ciljem poboljšanja ishoda lečenja.

Stoga je važno da se odgovori na pitanje mogućnosti poboljšanja ishoda kombinovanim uticajem korekcije perioperativne anemije i ciljne nadoknade tečnosti na incidenciju *MINS* i ukupnu hemodinamsku stabilnost kod pacijenata sa AAA koji su podvrgnuti otvorenom hirurškom lečenju.

Radna hipoteza

Simultana primena preoperativne korekcije anemije i ciljne hemodinamske optimizacije kod pacijenata sa AAA podvrgnutih otvorenom hirurškom lečenju smanjuje učestalost *MINS*, poboljšava perioperativnu hemodinamsku stabilnost, smanjuje potrebu za transfuzijom i postoperativne komplikacije, kao i dužinu boravka u jedinici intenzivne nege, u poređenju sa standardnom perioperativnom negom.

Ciljevi istraživanja

1. Ispitati da li integrisana primena preoperativne korekcije anemije i intraoperativne ciljne hemodinamske optimizacije dovodi do smanjenja učestalosti *MINS* kod pacijenata sa AAA podvrgnutih otvorenom hirurškom lečenju
2. Procena uticaja preoperativne korekcije anemije i intraoperativne ciljne hemodinamske optimizacije na perioperativne i postoperativne ishode, uključujući hemodinamsku stabilnost, potrebu za transfuzijom, dužinu boravka u jedinici intenzivne nege i ukupnu hospitalizaciju, kao i incidenciju komplikacija i kardiovaskularnih događaja tokom perioda praćenja od 30 dana do 12 meseci
3. Identifikacija kliničkih i perioperativnih prediktora razvoja *MINS* kod pacijenata sa AAA, sa ciljem definisanja modela rane identifikacije pacijenata sa povećanim kardiovaskularnim rizikom.

Materijal i metode

Studija bi bila organizovana kao prospektivna, randomizovana, kontrolisana interventna klinička studija, koje upoređuje standardnu negu sa intervencijom koja uključuje dva elementa *ERAS* protokola, korekciju anemije i ciljnu nadoknadu tečnosti. Studija bi bila

sprovedena na Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“ u periodu od januara 2026. do decembra 2028. godine (odluka Etičkog odbora ustanove br. 2483/25).

Studijom bi bili obuhvaćeni pacijenti sa preoperativnom anemijom i dijagnozom aneurizmatске bolesti aorte predviđeni za elektivnu operaciju abdominalne aorte. Preoperativna anemija je definisana kao nivo hemoglobina <130 g/L unutar 6 meseci pre operacije. Kriterijum za nadoknadu gvožđa je feritin <100 mcg/L ili *TSAT* $<20\%$ (13-15).

Uključujući kriterijumi podrazumevaju:

- Pacijenti oba pola
- Pacijenti sa dijagnozom AAA predviđeni za elektivnu operaciju abdominalne aorte, koji su dali pristanak za učešće u studiji
- Pacijenti sa anemijom
- Pacijenti stariji od 50 godina
- BMI između 18-30 kg/m²

Isključujući kriterijumi podrazumevaju:

- Teška srčana slabost (ejekciona frakcija $<30\%$)
- Hronična bubrežna slabost stadijuma 4 ili 5
- Slabost jetre (*Child Pugh* klasa C)
- Aktivna infekcija ili inflamatorni poremećaji koji utiču na status anemije.
- Akutni koronarni sindrom
- Skorašnji IM ili CVI (<30 dana)
- Nekontrolisana hipertenzija (sistolni krvni pritisak >180 mmHg uprkos primenjenoj optimalnoj terapiji)
- Poznata koagulopatija ili aktivni poremećaji krvarenja
- Istorija hematoloških poremećaja ili maligniteta
- Istorija nedavnih velikih operacija (<3 meseca pre uključenja)
- Teška plućna bolest koja zahteva dugotrajnu terapiju kiseonikom ili FEV1 $<30\%$
- Implantirani stalni veštački vodič srčanog ritma

Ishodi bi bili definisani kao primarni i sekundarni. Primarni ishod uključuje incidenciju *MINS*. Dijagnostički kriterijum za *MINS* je nivo troponina T (TnT) $\geq 0,03$ ng/mL ili troponina I (TnI) ≥ 60 ng/L na testu koji ne koristi visoko osetljivu metodu, usled miokardne ishemije (5,16). Sekundarni ishodi bi bili ukupni perioperativni mortalitet; kardiovaskularni perioperativni mortalitet i morbiditet (*MACE*), hemodinamsku stabilnost pacijenta (broj hipotenzivnih epizoda), postoperativne komplikacije (*AKI*, potreba za dijalizom, srčana dekompenzacija, respiratorna insuficijencija), potrebu za transfuzijom, mortalitet unutar 30 dana i 12 meseci, dani u JIL, dani hospitalizacije, vrednosti laboratorijskih markera anemije (Fe, TIBC, UIBC, feritin, hepcidin).

Grupa I – pacijenti podvrgnuti korekciji anemije oralnim preparatom gvožđa uz ciljnu nadoknadu težnosti

Grupa II – pacijenti podvrgnuti standardnom protokolu preoperativne pripreme i nadoknade težnosti

Screening i uključivanje pacijenata sprovodi se na dan indikovanja operativne odluke, 21–28 dana pre planirane operacije. Tom prilikom vrši se provera kriterijuma za uključenje, potpisuje se informisani pristanak i pacijent se evidentira u *Case Report Form*. Sprovodi se inicijalna procena kvaliteta života korišćenjem SF-36 upitnika, kao i laboratorijska obrada koja

uključuje hemoglobin, feritin, UIBC, TIBC, CRP i serumsko gvožđe, kao i bazalne vrednosti NT-proBNP, hs-Trop, CK-MB i CK, uz procenu bubrežne funkcije (*eGFR*).

Nakon uključjenja, pacijenti se randomizuju u Grupu I i Grupu II. Grupa I prima oralno gvožđe (ferosulfat 325 mg dnevno), započeto 3–4 nedelje pre operacije, uz savete o ishrani bogatoj gvožđem i vitaminom C.

Na kontrolnom pregledu nakon 3-4 nedelje procenjuje se podnošljivost oralne terapije gvožđem kod pacijenata iz Grupe I, sa posebnim osvrtom na gastrointestinalne neželjene efekte. Svim pacijentima se radi EKG i ehokardiografija, sprovodi standardna preoperativna evaluacija i ponavlja laboratorijska analiza (KKS, feritin, UIBC, TIBC, CRP i Fe).

Pri prijemu u bolnicu ponovo se procenjuje tolerancija terapije kod Grupe I, radi se EKG, standardna klinička evaluacija i nova laboratorijska kontrola (KKS, feritin, UIBC, TIBC, CRP i Fe). Kod pacijenata sa niskim vrednostima feritina, terapija oralnim gvožđem se nastavlja sve do dana operacije intravenskim putem, zavisno od kliničke procene.

Na dan operacije, pacijentima iz Grupe I dozvoljen je unos bistrh tečnosti do 2 sata pre operacije, u odsustvu kontraindikacija (dijabetes melitus, hijatalna hernija), uz primenu ugljenohidratnog napitka (npr. 200 ml ProvideXtra).

Tokom operacije, kod svih pacijenata sprovodi se standardni monitoring koji uključuje EKG, invazivno merenje arterijskog pritiska i centralni venski kateter, uz laboratorijsku kontrolu hemoglobina i gasnih analiza prema kliničkoj indikaciji. Anestezija se sprovodi kao kombinovana opšta i epiduralna, sa postavljanjem epiduralnog katetera na nivou Th11/Th12 ili Th12/L1. Kod pacijenata iz Grupe II, nadoknada tečnosti se vodi prema klasičnim hemodinamskim parametrima (centralni venski pritisak, arterijski pritisak i diureza), dok se transfuzija primenjuje u slučaju vrednosti hemoglobina <70 g/L ili prema kliničkoj proceni. Kod pacijenata iz Grupe I, hemodinamika se prati dinamički, sa ciljom optimizacijom volumena na osnovu *stroke volume*. Primena multimodalne analgezije je standard, uz nastojanje da se upotreba opioida svede na minimum. Neposredno po završetku operacije, pacijenti se smeštaju u jedinicu intenzivne nege, gde se kod svih grupa sprovodi kontinuirani monitoring (EKG, arterijska linija i centralni venski kateter) uz laboratorijsku kontrolu hs-troponina, CK i CK-MB.

Pacijenti iz Grupe II leče se prema standardnom postoperativnom protokolu, uz restriktivnu transfuzijsku strategiju (hemoglobin <70 g/L ili klinička indikacija). Kod pacijenata iz Grupe I primenjuje se rana mobilizacija unutar 24 sata, rani enteralni unos i multimodalna analgezija. Prvog postoperativnog dana, kao i drugog i trećeg dana, kod svih pacijenata se ponavlja EKG i laboratorijska kontrola (NT-proBNP, hs-troponin, CK, CK-MB, KKS).

Prilikom otpusta iz bolnice, kod svih pacijenata se sprovodi završna evaluacija koja uključuje EKG, KKS, feritin, TIBC i UIBC, kao i registraciju eventualnih postoperativnih komplikacija prema *OPTIMIZE II* kriterijumima (17). Terapija za kućno lečenje propisuje se prema standardnom protokolu.

Pacijenti se prate ambulantno 30 dana nakon operacije, uz klinički pregled, EKG i laboratorijsku kontrolu (hs-troponin, CK, CK-MB, KKS, feritin, TIBC i UIBC), kao i evidentiranje neželjenih ishoda, uključujući infarkt miokarda (IM), cerebrovaskularni insult (CVI), infekcije, rehospitalizaciju i mortalitet. Na 6 meseci sprovodi se ambulantna kontrola sa procenom hemoglobina, kardiospecifičnih enzima i EKG-a, kao i ponovna procena kvaliteta života korišćenjem SF-36 upitnika, uz evidenciju svih kliničkih ishoda. Na 12 meseci praćenje

se sprovodi telefonskim putem, uz prikupljanje podataka o dugoročnim ishodima (IM, CVI, infekcije, rehospitalizacija i mortalitet).

Statistička analiza

Pacijenti bi bili randomizovani u dve grupe koristeći blok randomizaciju sa stratifikacijom prema godinama i bazičnim karakteristikama. Jednu grupu bi činili pacijenti podvrgnuti standardnoj preoperativnoj pripremi i standardnoj nadoknadi tečnosti; drugu grupu bi činili pacijenti podvrgnuti korekciji anemije oralnim preparatom gvožđa, kao i ciljnom nadoknadi tečnosti. Pod pretpostavkom da je incidencija *MINS* od 35-40% i ciljano smanjenje relativnog rizika (RR) od 35-40%, potrebna veličina uzorka je utvrđena na 294 pacijenata (147 pacijenata po grupi) sa snagom 80% i alfa nivoom 0,05. Uračunat je i *dropout rate* 10%.

Podaci će biti analizirani prema principu *intention-to-treat*. Kategorijalne varijable biće prikazane kao apsolutne i relativne frekvencije, dok će numeričke varijable biti predstavljene kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija ili medijana sa interkvartilnim rasponom, u zavisnosti od distribucije podataka. Normalnost distribucije kontinuiranih varijabli biće testirana korišćenjem Kolmogorov–Smirnov testa. Za poređenje kategorijalnih varijabli između grupa koristiće se hi-kvadrat test ili Fisherov egzaktni test, u zavisnosti od očekivanih frekvencija. Poređenje kontinuiranih varijabli između grupa biće sprovedeno primenom Studentovog t-testa za nezavisne uzorke u slučaju normalne distribucije podataka, odnosno Mann–Whitney U testa u slučaju asimetrične distribucije. Za poređenje kontinuiranih varijabli merenih u istih ispitanika u različitim vremenskim tačkama koristiće se Studentov t-test za zavisne uzorke u slučaju normalne distribucije podataka, odnosno Wilcoxonov test ekvivalentnih parova u slučaju odstupanja od normalnosti.

Analiza preživljavanja biće sprovedena korišćenjem *Kaplan–Meier* metode, uz poređenje krivih preživljavanja između grupa pomoću log-rank testa. Vreme do pojave *MINS* i drugih ishoda biće analizirano u skladu sa unapred definisanim vremenskim tačkama praćenja.

Radi identifikacije nezavisnih prediktora nastanka *MINS* i drugih sekundarnih ishoda, biće primenjeni regresioni modeli, pre svega multivarijantna logistička regresija, uz uključivanje klinički relevantnih kovarijata i potencijalnih *confounder* varijabli. Rezultati regresione analize biće prikazani kao odnos šansi (odds ratio) sa odgovarajućim 95% intervalima poverenja. Statistička značajnost biće definisana kao $p < 0,05$. Sve statističke analize biće sprovedene korišćenjem odgovarajućeg statističkog softvera.

Procena kandidata o potencijalnom naučnom doprinosu

Ova disertacija se bavi klinički značajnim, ali nedovoljno istraženim problemom perioperativnog zbrinjavanja pacijenata sa AAA podvrgnutih otvorenom hirurškom lečenju, sa fokusom na integrisanu primenu preoperativne korekcije anemije i ciljne hemodinamske optimizacije. Polazi se od činjenice da je perioperativna anemija snažan i nezavisan prediktor nepovoljnih kardiovaskularnih ishoda, uključujući *MINS*, dok su postojeće strategije njene korekcije u ovoj visoko rizičnoj populaciji nedovoljno standardizovane.

Istovremeno, intraoperativno vođenje hemodinamike u vaskularnoj hirurgiji se i dalje u velikoj meri zasniva na statičkim hemodinamskim parametrima, što može dovesti do suboptimalne volumenske nadoknade i povećanog kardiovaskularnog opterećenja. Iako je

MINS čest i prognostički značajan kod vaskularnih bolesnika, strategije njegove primarne prevencije i postoperativnog zbrinjavanja ostaju nedovoljno definisane.

Cilj disertacije je da ispita uticaj integrisanog perioperativnog pristupa, koji objedinjuje korekciju anemije i ciljnu hemodinamsku optimizaciju, na učestalost MINS kod pacijenata sa AAA, kao i da postavi osnovu za buduća istraživanja posthospitalnih terapijskih strategija.

Originalni naučni doprinos ogleđa se u sistematskoj evaluaciji ovog strukturisanog, klinički primenljivog modela, koji omogućava ranu identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom od MINS, unapređenje perioperativnih ishoda i racionalnije korišćenje resursa u vaskularnoj hirurgiji.

Reference

1. Thomas D, Sharmila S, Saravana Babu MS, Raman S, Gadhinglajkar S, Koshy T. Perioperative cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease undergoing major vascular surgery: A retrospective cohort study. *Ann Card Anaesth.* 2022;25(3):297–303.
2. Pešić S, Tanasković S, Stepanović N, Joković V, Tomić A, Babić S, et al. Assessment of timely detection of abdominal aortic aneurysm in Serbian population based on the data from Serbvasc registry of operated patients. *Medicinska istraživanja.* 2023;56(1):9–14.
3. Bello C, Rössler J, Shehata P, Smilowitz NR, Ruetzler K. Perioperative strategies to reduce risk of myocardial injury after non-cardiac surgery (MINS): A narrative review. *J Clin Anesth.* 2023;87:111106.
4. Turan A, Cohen B, Rivas E, Liu L, Pu X, Maheshwari K, et al. Association between postoperative haemoglobin and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis. *Br J Anaesth.* 2021;126(1):94–101.
5. Thomas S, Borges F, Bhandari M, De Beer J, Urrútia Cuchí G, Adili A, Winemaker M, Avram V, Chan MTV, Lamas C, Cruz P, Aguilera X, Garutti I, Alonso-Coello P, Villar JC, Jacka M, Wang CY, Berwanger O, Chow C, Srinathan S, Pettit S, Heels-Ansdell D, Rubery P, Devereaux PJ; VISION Investigators. Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery: A Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(10):880-888.
6. Abbott TEF, Pearse RM, Archbold RA, Ahmad T, Niebrzegowska E, Wragg A, Rodseth RN, Devereaux PJ, Ackland GL. A Prospective International Multicentre Cohort Study of Intraoperative Heart Rate and Systolic Blood Pressure and Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Results of the VISION Study. *Anesth Analg.* 2018;126(6):1936-1945.
7. Francisco-Azevedo J, Romana-Dias L, Ribeiro H, Dias-Neto M, Rocha-Neves J. Incidence of Myocardial Injury in Patients Submitted to Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2025;120:57–76.
8. Bae MI, Kim TH, Yoon HJ, Song SW, Min N, Lee J, Ham SY. Myocardial Injury after Non-Cardiac Surgery in Patients Who Underwent Open Repair for Abdominal Aortic Aneurysm: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2024;13(4):959

9. McGinagle KL, Spangler EL, Pichel AC, Ayyash K, Arya S, Settembrini AM, Garg J, Thomas MM, Dell KE, Swiderski IJ, Lindo F, Davies MG, Setacci C, Urman RD, Howell SJ, Ljungqvist O, de Boer HD. Perioperative care in open aortic vascular surgery: A consensus statement by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg.* 2022;75(6):1796-1820.
10. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, Pearse RM, Metnitz P; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2014;113(3):416-23.
11. Wang K, Sun SL, Wang XY, Chu CN, Duan ZH, Yang C, Liu BC, Ding WW, Li WQ, Li JS. Bioelectrical impedance analysis-guided fluid management promotes primary fascial closure after open abdomen: a randomized controlled trial. *Mil Med Res.* 2021;8(1):36.
12. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, Christophi C, Leslie K, McGuinness S, Parke R, Serpell J, Chan MTV, Painter T, McCluskey S, Minto G, Wallace S; Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2263-2274.
13. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2011. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1> (pristupljeno Oktobar 7, 2025).
14. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H, Liumbruno GM, Lasocki S, Meybohm P, Rao Baikady R, Richards T, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia.* 2017;72(2):233-247.
15. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, Kehlet H, Kietai S, Liumbruno GM, Meybohm P, Rao Baikady R, Shander A, So-Osman C, Spahn DR, Klein AA. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia.* 2018;73(11):1418-1431.
16. Duceppe E, Borges FK, Tiboni M, Pearse R, Chan MTV, Srinathan S, Kavsak PA, Garg AX, Sessler DI, Sapsford R, Heels-Ansdell D, Pettit S, Vasquez J, Mueller C, Walsh M, Szczeklik W, Rodseth R, Lalu M, Thabane L, Guyatt G, Devereaux PJ. High-Sensitivity Cardiac Troponin I Thresholds to Identify Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: A Cohort Study. *Can J Cardiol.* 2023;39(3):311-318.
17. OPTIMISE II Trial Group. Cardiac output-guided haemodynamic therapy for patients undergoing major gastrointestinal surgery: OPTIMISE II randomised clinical trial. *BMJ.* 2024 Dec 3;387:e080439.