

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09. 07. 2018. godine, broj 5940/17, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Prognostička vrednost saturacije centralne venske krvi kiseonikom i nivoa laktata u serumu nakon rekonstruktivnih operacija na abdominalnoj aorti“**

kandidata Mr Sci Med dr Ljiljane Šoškić, zaposlene u Klinici za kardiohirurgiju KCS u Beogradu. Mentor je Doc. dr Ivan Palibrk, a komentor Prof. dr Goran Stanković.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nebojša Lađević, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Branko Milaković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Biljana Miličić, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

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 Ljiljane Šoškić napisana je na ukupno 90 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 56 tabela, 2 šeme, 3 grafikona i 3 figure. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to globalna tkivna hipoperfuzija i kada ona nastaje. Takođe je definisano koji se to parametri rutinski koriste za procenu hemodinamike i stanja mikrocirkulacije i perfuzije tkiva. Na adekvatan način u potpunosti je opisan protokol rekonstrukcije abdominalne aorte uključujući: indikacije, preoperativnu pripremu, tipove anestezije, samu hiruršku tehniku.

Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za korelaciju između vrednosti saturacije centralne venske krvi kiseonikom (ScvO<sub>2</sub>), kada je uzorak krvi za analizu dobijen putem centralnog venskog katetera (CVC) i saturacije mešane venske krvi kiseonikom (SvO<sub>2</sub>) kada je uzorak krvi za analizu dobijen putem plućnog arterijskog katetera (PAC); kao i nivoa laktata u serumu u različitim stanjima kao što su sepsa, srčana insuficijencija, hemoragični šok, trauma.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja povezanosti između vrednosti saturacije centralne venske krvi kiseonikom (ScvO<sub>2</sub>) i saturacije mešane venske krvi kiseonikom (SvO<sub>2</sub>), registrovanim u istim vremenskim intervalima. Takođe ispitivan je i uticaj ScvO<sub>2</sub> i nivoa laktata u serumu merenih u sukcesivnim vremenskim intervalima na ishod lečenja kod pacijenata podvrgnutih rekonstruktivnim operacijama na abdominalnoj aorti.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj opservacionoj studiji koja je sprovedena u Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju KCS. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključenja u studiju. Vrlo jasno su napisani kriterijumi za uključenje pacijenata u studiju, a takođe i kriterijumi za isključenje iz studije. Bolesici su bili podvrgnuti elektivnim operacijama na abdominalnoj aorti usled aneurizmatske bolesti. Svi parametri su mereni i beleženi u tri referentna vremena merenja i to: T<sub>0</sub>- neposredno po uvodu u opštu anesteziju, T<sub>1</sub>- odmah po dolasku u jedinicu intenzivnog lečenja, i T<sub>2</sub>- 8h po dolasku u jedinicu intenzivnog lečenja.

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 102 reference.

## **B) Kratak opis postignutih rezultata**

Na uzorku od 125 konsekutivnih pacijenata koji su bili uključeni u studiju dobijeni su sledeći rezultati. Većina bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnim procedurama na abdominalnoj aorti usled aneurizmatске bolesti bili su muškarci u sedmoj dekadi života. Skoro 95% njih kao komorbiditet su naveli hipertenziju, i više od polovine njih su naveli da boluju od nekog stepena koronarne bolesti. Intra abdominalna rekonstrukcija abdominalne aorte (interpozicija grafta ili bypass aorto biilijakalni ili bypass aorto bifemoralni ) sa infrarenalnim klemovanjem je bila moguća u više od 90% slučajeva. Za sve vrednosti ScvO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>, srčanog indeksa (CI), srčanog indeksa izračunatog putem modifikovane Fick-ove jednačine (CI-F), registrovane su značajne promene, ali značajna intergrupna razlika nađena je samo za ScvO<sub>2</sub> i SvO<sub>2</sub>. Pronađena je dobra linearna korelacija između vrednosti ScvO<sub>2</sub> i SvO<sub>2</sub> u svim vremenima merenja, a linearna regresiona studija pokazala je najjači koeficijent determinacije (R= 0,661) u T<sub>2</sub> vremenskom okviru. Neočekivano, nije bilo korelacije između srčanih indeksa (CI-F) izračunatih iz ScvO<sub>2</sub> modifikovanom Fick-ovom jednačinom i srčanih indeksa (CI) merenih putem PAC-a, u bilo kom vremenskom okviru. Merenjem nivoa serumskog laktata u tri vremena uočena je značajna razlika, dok je međugrupnim poređenjem nađena razlika između T<sub>0</sub> i T<sub>1</sub>, kao i između T<sub>0</sub> i T<sub>2</sub>, dok između T<sub>1</sub> i T<sub>2</sub> nije postojala razlika. Vrednost laktata u serumu se menjala, i tokom uvoda u anesteziju iznosila je u proseku 1,86±0,65, po dolasku u JIL došlo je do smanjenja vrednosti na 1,61±0,79, da bi 8h kasnije došlo do neznatnog povećanja 1,65 ±1,08.

## **C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

U dostupnoj literaturi do sada, nema publikovanih podataka koji opisuju model promene ScvO<sub>2</sub> tokom i posle velikih vaskularnih operacija. Pojedine studije ukazuju na dobru korelaciju između ScvO<sub>2</sub> i SvO<sub>2</sub> kod kritično obolelih u sepsi ili kasnim fazama neseptičnog šoka, dok druge studije sugerišu da ova korelacija nije pouzdana kod pacijenata koji se podvrgavaju kardiohirurškim operacijama u uslovima vantelesnog krvotoka, kao i kod bolesnika sa smanjenom funkcijom leve komore srca. Scheinman i sar. najranije su upoređivali ScvO<sub>2</sub> i SvO<sub>2</sub> u obe grupe (hemodinamski stabilni pacijenti / bolesnici u stanju šoka). Kod stabilnih bolesnika obe saturacije su bile približnih vrednosti, dok su kod bolesnika sa srčanom slabošću vrednosti ScvO<sub>2</sub> bile veće od vrednosti SvO<sub>2</sub>, a značajna razlika između dvaju saturacija na račun ScvO<sub>2</sub> bila je kod pacijenata koji su bili u stanju šoka. U ovoj studiji je pokazano da vrednost ScvO<sub>2</sub> može biti zamenska za vrednost SvO<sub>2</sub>

kod bolesnika podvrgnutih elektivnim operacijama na abdominalnoj aorti (Spearman-ov koeficijent korelacije,  $R=0,814$ ), ali paradoksalno, isto ne važi za vrednosti CI i CI-F. Logično objašnjenje za ovo bi bilo korišćenje „različitih matematika“. Modifikovana Fick-ova jednačina u kojoj se koristi ScvO<sub>2</sub> za kalkulaciju CI-F, nije u korelacionim kriterijumima sa vrednostima CI kalkuliranim termodilucionim metodom putem PAC-a. Kada se vrh CVC pozicionira na optimalno mesto, vrednosti ScvO<sub>2</sub> mogu biti pouzdan vodič za praćenje cirkulatornih promena u perioperativnom periodu. Kopterides i sar. su ispitivali ulogu pozicije vrha CVC. Pokazali su da kada je vrh katetera bio 15mm od ulaska u desnu pretkomoru vrednosti ScvO<sub>2</sub> nadmašile su vrednosti SvO<sub>2</sub> za 8%. A kada se vrh katetera nalazio na samom ulazu u desnu pretkomoru vrednosti ScvO<sub>2</sub> sada su se dobro slagale sa vrednostima SvO<sub>2</sub> i premašile ih za samo 1%. Objašnjenje za ovo je što kada se vrh CVC nalazi u gornjoj šupljoj veni pred ulazom u desnu pretkomoru, onda krv koja se uzorkuje za analize sa tog mesta sadrži i krv dospelu putem vene azigos iz donjih partija tela. Ako je vrh CVC pozicioniran pre ušća vene azigos u gornju šuplju venu onda je ta krv bez primesa krvi iz donjih partija tela. A ako je vrh CVC u proksimalnom delu desne pretkomore onda krv koja se uzorkuje za analize sadrži primese krvi dopremljene i donjom šupljom venom. U ovoj studiji ni PAC ni CVC nisu plasirani pod fluoroskopskim vođenjem, kao što i uzimanje uzoraka krvi za gasne analize iz oba katetera nije izvedeno uz direktnu vizualizaciju vrhova katetera. To govori da su uzorci krvi za merenje ScvO<sub>2</sub> uzimani sa različitih mesta. Sa druge strane srčani indeksi mereni putem PAC-a su vrednosti koje su dobijene uzimanjem srednje vrednosti od najmanje tri merenja za svaki minutni volumen srca, odnosno srčani indeks. Takođe treba naglasiti da koeficijent korelacije možda nije dovoljan za procenu slaganja između dve metode i sugestija je da se upotrebe dodatne metode merenja korelacije. Bazirajući se na klasičan patofiziološki koncept da snižene vrednosti ScvO<sub>2</sub> i SvO<sub>2</sub> reflektuju tkivnu hioperfuziju, nalazi Balzer-a i sar. su u kontrastu sa tim konceptom jer „navodno“ sigurne vrednosti ScvO<sub>2</sub> veće od 80%, daju lošiji ishod lečenja. Multivarijantnom analizom je pokazano da bolesnici iz grupe sa visokim vrednostima ScvO<sub>2</sub> imaju skoro tri puta veći rizik za bolnički mortalitet u odnosu na grupu sa normalnim vrednostima ScvO<sub>2</sub>. Tokom cirkulatornih poremećaja kao što je hipovolemija, CVP i PCWP kao i arterijski krvni pritisak i srčana frekvencija nisu pouzdani parametri za procenu funkcije mikrocirkulacije, ali srčani indeks i ScvO<sub>2</sub> dobro koreliraju sa gubitkom krvi i sledstvenom hipoperfuzijom. Kao pomoć kliničkim lekarima doprinos su dali Ducrocq i sar. govoreći o fiziologiji laktata i ScvO<sub>2</sub>. Dali su obrazloženje za monitoring ova dva parametra u svetlu njihove kliničke upotrebe, kao i posledica na ishod lečenja. Njihov zaključak je da je porast ScvO<sub>2</sub> i laktata čak i blagog

stepena udružen sa lošim ishodom. Nije bilo dovoljno podataka da se ukaže na ciljni clirens laktata i ScvO<sub>2</sub> za druge vrste šoka, već podaci važe samo za septični šok. Nivo serumskog laktata se povećava kada je dopremanje kiseonika do tkiva nedovoljno za održavanje tkivne oksigenacije, za duži vremenski period i udruženo je sa povećanim rizikom za morbiditet i mortalitet kod visoko rizičnih nekardijalnih i kardijalnih bolesnika. Takođe opservacione studije su pokazale da kod bolesnika kod kojih nije normalizovan nivo laktata unutar 4h od početka terapije morbiditet i mortalitet je veći nego kod pacijenata gde je normalizacija nivoa laktata postignuta unutar 4h. U ovoj studiji, post operativno ni kod jednog bolesnika nije doslo do klinički manifestne komplikacije, ali su kao posebna grupa izdvojeni oni bolesnici koji su prema izmerenim parametrima bili u riziku za pojavu neke od komplikacija. Podaci ove studije ukazuju da se prosečne vrednosti SvO<sub>2</sub> nisu značajno razlikovale između grupa sa rizikom i bez rizika od komplikacija. Zabeležena je statistički značajna razlika u vrednostima ScvO<sub>2</sub> između grupe bez i sa rizikom od komplikacija u prvom merenju. Veće vrednosti zabeležene su u grupi bez rizika od komplikacija. Po dolasku u JIL kao i 8h kasnije nije bilo ststistički značajne razlike između grupa. Nije bilo statistički značajne razlike u nivoima serumskog laktata između grupa sa i bez rizika od komplikacija u vremenu T<sub>0</sub>, ali je uočena statistički značajna razlika u T<sub>1</sub> i T<sub>2</sub>. Značajno veća vrednost laktata uočava se u grupi sa rizikom od komplikacija u T<sub>2</sub>. U grupi sa rizikom od komplikacija nije uočena značajna razlika tokom tri vremena merenja, a prosečna vrednost laktata za razliku od grupe bez rizika od komplikacija povećavala se tokom vremena. Rezultati ove studije su u skladu sa nalazima iz pomenutih studija koje zagovaraju da su vrednosti ScvO<sub>2</sub> i SvO<sub>2</sub> rani pokazatelji okultne tkivne hipoperfuzije (statistički značajna razlika između grupa zabeležena je u T<sub>0</sub>), a da su laktati odloženi parametar tkivne hipoperfuzije ( statistički značajna razlika između grupa zabeležena je u T<sub>2</sub>). Mada su vrednosti ScvO<sub>2</sub> i SvO<sub>2</sub> i nivoa laktata, u grupi bolesnika koja je bila u riziku za pojavu komplikacija bili izdvojeni kao prediktori komplikacija, uočeno je da su te vrednosti bile reverzibilne tj. da je odgovor na primenjene terapijske postupke u cilju korigovanja ovih nalaza bio pozitivan, te tako nije došlo do pojave manifestnih komplikacija ni kod jednog pacijenta.

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

Ljiljana Šoškić, Mladen Kočica, Dragan Cvetković, Biljana Miličić, Nebojša Lađević, Ivan Palibrk, Milica Karadžić, Miloš Grujić, Milica Vještica-Mrdak, Arsen Ristić. **Correlation between central venous and mixed venous oxygen saturation in the elective abdominal aortic aneurysm surgery. Vojnosanitetski pregled;(2018); accepted in press**

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

Doktorska disertacija „Prognostička vrednost saturacije centralne venske krvi kiseonikom i nivoa laktata u serumu nakon rekonstruktivnih operacija na abdominalnoj aorti“ dr Ljiljane Šoškić, predstavlja originalni naučni doprinos u procesu procene odnosa dotoka i potrošnje kiseonika tokom velikih vaskularnih operacija, pod uslovom da postoji prediktabilna korelacija između SvO<sub>2</sub> (PAC) i ScvO<sub>2</sub> (CVC). Kako se u cilju procene funkcije mikrocirkulacije i perfuzije tkiva i organa standardno koriste SvO<sub>2</sub> i nivo laktata u serumu, u slučaju da je ScvO<sub>2</sub> adekvatna zamena za SvO<sub>2</sub>, onda bi se nivo laktata u serumu u kombinaciji sa ScvO<sub>2</sub> mogao koristiti za procenu globalne tkivne hipoperfuzije tokom rekonstruktivnih elektivnih operacija abdominalne aorte. Ovo bi značajno olakšalo lečenje bolesnika s obzirom da se plućni arterijski kateter (PAC) ne koristi rutinski tokom operacija na abdominalnoj aorti. Njegovo plasiranje može biti skopčano sa komplikacijama, koje nisu česte ali mogu biti teške i životno ugrožavajuće. S obzirom da se PAC ne koristi rutinski za procenu hemodinamike, ograničen je i broj lekara koji je adekvatno obučen za njegovo plasiranje i interpretaciju nalaza. Konačno, cena PAC-a nije zanemarljiva, pa se i njegova rutinska primena kosi sa principima ekonomske racionalnosti. Plasiranje CVC je rutinski postupak tokom operacija na abdominalnoj aorti i spada u osnovni set postupaka, neophodnih za praćenje hemodinamske stabilnosti kritično obolelih. Većina doktora je obučena za plasiranje ove vrste katetera.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su 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 Ljiljane Šoškić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12.07.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Nebojša Lađević

Prof. dr Branko Milaković

Prof. dr Biljana Miličić

Mentor:

Doc. dr Ivan Palibrk

Komentor:

Prof. dr Goran Stanković