

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 28.02.2019. godine, broj 9700/02-BM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„PROCENA EFEKATA MODIFIKOVANE ULTRAFILTRACIJE U
PEDIJATRIJSKOJ KARDIOHIRURGIJI“**

kandidata dr Vladimira Milovanovića, zaposlenog u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Mentor je Prof dr Slobodan Ilić, komentor Doc dr Ivan Soldatović

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Svetozar Putnik, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Mila Stajević-Popović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Aleksandar Redžek, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

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 Vladimira Milovanovića napisana je na ukupno 100 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, statistička analiza, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 32 tabele, 31 grafikon i 14 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** su detaljno predstavljene specifičnosti deteta kao kardiohrurškog pacijenta. Opisane su karakteristike pedijatrijskogardiopulmonalnog bajpasa (KPB) i njegove specifičnosti u odnosu na adultnu kardiohirurgiju. Detaljno su prikazane kliničke manifestacije sistemske inflamatorne reakcije kao jedne od najtežih posledica KPB-a kod dece. Adekvatno su

predstavljene metode prevencije i borbe protiv neželjenih efekata KPB-a i sistemske inflamatorne reakcije sa naročito detaljnim osvrtom na tehnike ultrafiltracije. Detaljno su opisane karakteristike modifikovane (MUF) i konvencionalne ultrafiltracije (KUF). Prikazan je razvoj tehnika ultrafiltracije kao i različite strategije njihove primene do sada. Takođe su prikazane karakteristike savremenog pedijatrijskog KPB-a i trendovi njegovog daljeg usavršavanja. Jasno su predstavljene prednosti i izazovi manje upotrebe hipotermije i smanjenja stepena hemodilucije tokom KPB-a.

Ciljevi rada su precizno definisani. Osnovni cilj istraživanja je da se ispita da li primena MUF, kao dela kombinovane strategije ultrafiltracije, ima uticaj na parametre kliničkog stanja ranog postoperativnog toka dece operisane zbog urođenih srčanih mana u uslovima smanjene upotrebe hipotermije i smanjenja stepena hemodilucije. Analiziran je uticaj dve strategije ultrafiltracije (KUF i KUF+MUF) na sledeće postoperativne kliničke parametre: hemodinamski status, potreba za postoperativnom transfuzijom krvi i njenih derivata, intenzitet postoperativnog krvarenja, respiratornu funkciju, dužina boravka u jedinici intenzivne nege i dužina hospitalizacije, kao i učestalost razvoja *capillary leak* sindroma

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj kliničkoj studiji koja je urađena u odeljenju pedijatrijske kardiohirurgije Univerzitetske dečje klinike u Beogradu, u periodu od aprila 2016. do septembra 2017. godine. Protokol istraživanja je odobren od starne Etičkog komiteta Univerzitetske dečje klinike (26/203). Pisana saglasnost za učestvovanje u studiji je dobijena od roditelja/staratelja sve dece uključene u studiju. Studija je obuhvatila 98 uzastopnih pedijatrijskih pacijenata sa urođenim srčanim manama koji su podvrgnuti kardiohirurškoj korekciji upotrebom KPB-a. Taksativno su navedeni kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije. Formirane su dve grupe ispitanika: kod jedne je rađen samo KUF (non MUF grupa) dok je u drugoj grupi rađena KUF i MUF (MUF grupa). Predstavljani su standardizovani institucionalni anesteziološki, hirurški i perfuzioni protokoli koji su primenjeni kod svih ispitanika. Iscrpno su opisane karakteristike KPB-a, kao i tehnike primenjene modifikovane i konvencionalne ultrafiltracije. Detaljno je prikazan i način prikupljanja podataka za praćene kliničke parametre.

U poglavlju statistička analiza prikazan je način primene deskriptivnih i analitičkih statističkih metoda.

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 133 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Detaljno su predstavljeni klinički profil, antropometrijske i operativne karakteristike svih ispitanika (velika kohorta), uz poseban osvrt na decu telesne mase ispod 5 kilograma (mala kohorta). Tabela su predstavljene srčane mane operisane dece. Regitrovan je jedan smrtni ishod kod pacijenta u MUF grupi i jedan slučaj razvoja *capillary leak* sindroma kod pacijenta iz non MUF grupe.

Deskriptivna statistika karakteristika KPB-a i ultrafiltracije je pokazala da su u obe kohorte ukupan volumen *prajminga* KPB-a i volumen ultrafiltrata bili značajno veći u MUF grupi. Utvrđeno je da je u velikoj kohori hematokrit u MUF grupi bio statistički značajno veći nakon završene ultrafiltracije i nakon 24 časa boravka u intenzivnoj nezi. Slično velikoj kohorti, i u maloj kohorti hematokrit je statistički značajno veći u MUF grupi nakon završene filtracije. I pored toga, analizirajući promenu vrednosti hematokrita od početka do 24 h u odeljenju intenzivne nege u obe kohorte, utvrđeno je da nema značajne razlike između grupa, odnosno slična je promena vrednosti u obe grupe.

Rezultati testiranja hi kvadrat testom u velikoj kohorti ukazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa po učestalosti postoperativne transfuzije eritrocita i plazme. Naime, procenat primene eritrocita je daleko manji u MUF grupi pacijenata, dok je primena plazme u istoj grupi u dva puta većem procentu nego u Non MUF grupi. U maloj kohorti učestalost primene plazme je više od dva puta veća u MUF grupi u odnosu na Non MUF grupu. Procenat primene eritocita je za više od 20 procenata veći u Non MUF grupi, ali ova razlika nije značajna na konvencionalnom nivou značajnosti od 0,05. Ipak, p vrednost je vrlo blizu konvencionalnog nivoa značajnosti, pa se ova razlike ne sme prevideti.

Deskriptivna i analitička statistika faktora koagulacije i postoperativne drenaže za obe kohorte je pokazala da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa.

Detaljno su predstavljene rezultati ispitivanja brojnih respiratornih parametara (alevoelarno arterijskog gradijenta kiseonika, kiseonični indeks, respiratorni indeks, dužina trajanja mehaničke ventilacije) obe kohorte. U obe kohorte nije bilo statistički značajne razlike u promenama ispitivanih respiratornih parametara za navedena vremena merenja, kao ni u dužini trajanja mehaničke ventilacije.

Analizirajući promenu vazoaktivnog inotropnog skora, kao osnovog pokazatelj postoperativnog hemodinamskog statusa ispotanika, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa obe kohorte.

Utvrđeno da nema statistički značajne razlike u dužini boravka u jedinici intenzivne nege ni dužini hospitalizacije između grupa obe kohorte.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Inicijalna popularizacija i masovna primena MUF u pedijatrijskoj hirurgiji zasniva se na studijama gde je KPB vođen u uslovima duboke hipotermije i značajne hemodiluciju. U uslovima značajno češće upotrebe normotermije i usavršavanja tehnike vođenja KPB-a, koje rezultiraju manjom hemodilucijom, autori ovom studijom reevaluiraju značaja MUF kao dela kombinovane strategije ultrafiltracije. Posebna pažnja posvećena je neonatusima i odojčadi telesne mase ispod 5 kg, obzirom da bi očekivani benefiti MUF trebali da budu najveći u ovoj grupi pacijenata (Gaynor JW i sar., 2003). Sa tim u vezi, od posebnog je značaja što su dobijeni rezultati iz velike kohorte praktično identični onim iz male kohorte.

Autori detaljno objašnjavaju razloge za razliku u *prajming* volumenu KPB-a u obe kohorte. Jasno su predstavljene faktori koji uslovljavaju agresivnost ultrafiltracije, postoje još samo dve druge studije koje taksativno navode sve pomenute faktore (Thompson LD i sar., 2001. i McRobb CM i sar., 2017).

Razmatrajući uticaj strategije ultrafiltracije na vrednosti hematokrita, autori naglašavaju i dalje veću hemokoncentracijsku sposobnost MUF, koji rezultira manjom potrebom za postoperativnom transfuzijom krvi. Sa druge strane veću učestalost postoperativne transfuzije plazme objašnjavaju povećanom inicijalnom drenažom (po prijemu u odeljenje intenzivne nege), koja je zbog još uvek relativno visokog hematokrita tretirana davanjem plazme.

Povećanu potrebu za postoperativnom primenom plazme i krioprecipitata nakon primene MUF prijavljuju i najnovije referentne studijame (McRobb CM i sar., 2017).

Ukupna postoperativna drenaža se nije razlikovala među grupama u obe kohorte, što je u saglasju sa drugim relevantnim studijama (Kotanija i sar., 2008 i Williamsa i sar., 2006).

Primena MUF, kao i u ogromnoj većini drugih relevantnih studija, nije rezultirala skraćenjem postoperativne mehaničke ventilatorne potpore. Ipak razlika u nekim respiratornim parametrima male kohorte (alevoelarno arterijskog gradijenta kiseonika, respiratorni indeks) iako nisu rezultirali skraćenjem respiratorne potpore, mogu da ukazuju na veću senzitivnost respiratorne funkcije ove podgrupe pacijenata na metod primenjene ultrafiltracije. Ova opservacija je u saglasju sa stavovima drugih autora (Kotani i sar., 2008) koji smatraju da kod neonatalnih pacijenata MUF ne dovodi do skraćenja respiratorne potpore, ali da može da smanji potrebu za agresivnom ventilatornom potporom i time spreči posledično oštećenje pluća.

Tokom dugog vremenskog perioda MUF je pripisivan pozitivan hemodinamski efekat. Studija ukazuje da u normotermijskim uslovima MUF nema pozitivan uticaj na postoperativni hemodinamski status operisanih (izažen preko vazoaktivnog inotropnog skora). Autori smatraju da je za postizanje stabilne hemodinamike od presudnog značaja adekvatna hemokoncentracija po prekidu KPB-a, koja se može postići i samo primenom KUF. Isti zaključak daje i najnovija referentna studija (McRobb CM i sar., 2017).

Primena MUF, kao i u gotovo svim relevantnim studijama, nije dovela do skraćenja dužine boravka u jedinici intenzivne nege, ni dužini hospitalizacije.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Reevaluating the importance of modified ultrafiltration in contemporary pediatric cardiac surgery

Milovanovic V, Bisenic D, Mimic B, Ali B, Cantinotti M, Soldatovic I, Vulicevic I, Murzi B, Ilic S.

J Clin Med. 2018 Dec 1;7(12). pii: E498. doi: 10.3390/jcm7120498.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

1. Doktorska disertacija „Procena efekata modifikovane ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji“ dr Vladimira Milovanovića predstavlja originalan naučni doprinos u razumevanju mesta i značaja modifikovane ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji. Ovo je i prva studija koja se u našoj zemlji detaljno bavi karakteristikama savremenog pedijatrijskog kardiopulmonalnog bajpasa. Od posebnog je značaja činjenica da je objavljeni rad, koji čini deo doktorske disertacija, za sada jedina studija koja se bavi procenom značaja MUF u uslovima normotermijskog KPB-a. Dobijeni rezultati donekle menjaju do sada prihvaćenu sliku o MUF kao neizostavnom i superiornom delu strategije ultrafiltraciji. Autori dokazuju da i KUF, ukoliko se sprovodi dovoljno agresivno, u uslovima normotermije rezultira gotovo istim krajnim efektima kao i MUF. Naročito je značajno da primena MUF u ovim uslovim ne utiče na učestalost pojave capillary leak sindroma kao osnovne kliničke manifestacije sistemske inflamatorne reakcije izazvane KPB-om.

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 Vladimira Milovanovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 27.03.2019.

Članovi Komisije:

Prof. dr Svetozar Putnik

Prof. dr Mila Stajević-Popović

Prof. dr Aleksandar Redžek

Mentor:

Prof dr Slobodan Ilić

Komentor:

Doc dr Ivan Soldatović
