

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Zvezdan B. Stefanović

**TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK
KISEONIKA U PROCENI EFIKASNOSTI
HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA
ISHOD LEČENJA DIJABETIČNOG
STOPALA**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE
FAKULTY OF MEDICINE

Zvezdan B. Stefanović

**TRANSCUTANEOUS OXYGEN PARTIAL
PRESSURE IN EVALUATION OF THE
EFFICACY OF HYPERBARIC OXYGENE
THERAPY FOR THE DIABETIC FOOT
TREATMENT OUTCOME**

Doctoral Dissertation

Beograd, 2018

MENTOR: Prof. dr Tomislav Jovanović, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Dragan Marković**, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
2. **Prof. dr Aleksandar Karamarković**, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet
3. **Prof. dr Uroš Zoranović**, pukovnik, vanredni profesor, Univerzitet odbrane, Medicinski fakultet

Datum odbrane:

Zahvaljujem se:

- svom mentoru, prof. dr Tomislavu Jovanoviću na podršci i stručnim sugestijama tokom izrade disertacije

- g- dinu Miodragu Zariću, diplomiranom inženjeru tehnologije, osnivaču Specijalne bolnice za hiperbaričnu medicinu, na dragocenoj pomoći za nesmetan rad sa pacijentima u barokomori, još od izrade moje magistarske teze (1998-2003. godine), unazad 20 godina

- kolegama iz Specijalne bolnice za hiperbaričnu medicinu – lekarima, medicinskim sestrama i tehničarima na velikoj i nesebičnoj pomoći svako u svom segmentu rada

- neizmernu zahvalnost dugujem dragim ljudima, bez kojih ova disertacija ne bi bila završena: prof. dr Branislavu Donfridu – idejnom tvorcu izbora i uobličavanju teme zajedno sa dr Oliveri Lozanče, profesorki anatomije Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu, u svim segmentima izrade ove disertacije

- dr Zoranu Zoriću, docentu na Katedri za anatomiju Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu na izuzetnoj pomoći statističke obrade podataka, čoveku kome su nauka i fakultet bili deo porodice, koga sam imao sreće da upoznam. Na žalost naše druženje prekinula je njegova iznenadna tragična smrt. Jedinstven, dobar i skroman, zaslužio je da ova doktorska disertacija bude njemu posvećena

- zahvaljujem se i prijateljima, koji su me svih ovih godina podržavali, razumeli i pomagali

Ne ljutim se na one, koji nisu hteli da me razumeju i nisu hteli da mi daju podršku.

TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA DIJABETIČNOG STOPALA

SAŽETAK

Uvod. Dijabetičnim stopalom nazivamo patološke promene na stopalu kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti, a uzrokovane su angiopatijom, polineuropatijom i osteoartropatijom. Savremenu terapiju dijabetičnog stopala pored medikamentoznog i hirurškog lečenja čini i hiperbarična oksigenacija.

Cilj. Utvrđivanje efikasnosti hiperbarične oksigene terapije primenjene kod bolesnika sa dijabetičnim stopalom, određivanje visine parcijalnog pritiska kiseonika na ishod lečenja i određivanje PtcO₂ u pektoralnom predelu i okoline dijabetične rane (torako-pedalni indeks) za ranu procenu sanacije rane.

Materijal i metode. U Specijalnoj bolnici za hiperbaričnu medicinu u Beogradu i u Hirurškoj klinici KBC Zvezdara, 2016. i 2017. godine urađena je prospektivna klinička studija ambulantno lečenih bolesnika sa dijabetičnim stopalom, kod kojih je kliničkim pregledom pedalno brahijalnog indeksa (ABI) <0,6, kolor dopler ultrazvukom, arteriografijom i MSCT angiografijom utvrđeno da ne postoji mogućnost hirurške ili endovaskularne revaskularizacije. Ispitanici su podeljeni u dve grupe, eksperimentalnu sa 62 pacijenta koji su pored konvencionalne terapije tretirani i hiperbaričnom oksigenom terapijom i kontrolnu grupu od 36 pacijenata lečenih samo konvencionalnom terapijom. Hiperbarična oksigena terapija sprovedena je u 20 seansi u trajanju od 70 minuta, pod povišenim pritiskom od 2,2 ATA udisanjem 100% kiseonika preko maske. Posmatrani su u obe grupe demografski podaci, trajanje dijabetesa i komplikacije dijabetesa, stanje koronarne bolesti, laboratorijski nalazi i lipidni status, opis dijabetične rane i merenje dimenzije i dubine rane. Preduslov za ulazak u studiju bila je rana u stadijumu II i većem

prema Wagnerovoj klasifikaciji i stanje periferne ishemijske bolesti prema Fontenu u II stadijumu ili većem. Za statističku obradu podataka korišćena je SPSS metodologija.

Rezultati. Svi navedeni parametri u obe grupe pre početka terapije, statističkom obradom pokazali su da među grupama nema značajne razlike.

Dimenzije rane (dužina, širina i dubina) posle terapije su statistički značajno smanjene u eksperimentalnoj grupi.

Poređenjem statusa po Fontenovoj klasifikaciji i statusa rane po Wagner klasifikaciji, pokazano je, da je statistički visoko značajna razlika, posle terapije, u korist eksperimentalne grupe.

Bolesnicima eksperimentalne grupe je u višemesnoj komori meren transkutani parcijalni pritisak kiseonika ($PtcO_2$) u pedalnoj regiji i u torakalnoj regiji i izračunavan regionalni perfuzioni index (RPI). Merenje je vršeno, u 12.minutu, 35. i u 60. minutu hiperbarične oksigene terapije. Rezultati lečenja hiperbaričnom oksigenom terapijom praćeni su u odnosu na krajnji ishod lečenja dijabetičnog stopala, koji je podeljen u tri stepena (pogoršanje, nepromenjeno stanje rane i poboljšanje) i upoređivani između grupa.

Zaključak. Izračunavanjem regionalnog perfuzionog indeksa RPI (odnos pedalnog $PtcO_2$ /torakalni $PtcO_2$), utvrđeno je da su indeksi u korelaciji sa krajnjim rezultatom lečenja pokazali visoku statističku značajnost i mogu da se koriste kao prognostički pokazatelj uspeha HBO terapije.

Ključne reči: dijabetično stopalo, hiperbarična oksigena terapija, transkutani parcijalni pritisak kiseonika, regionalni perfuzioni indeks

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: hirurgija

UDK: 616.379-008.64-085-089

TRANSCUTANEOUS OXYGEN PARTIAL PRESSURE IN EVALUATION OF THE EFFICACY OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY FOR THE DIABETIC FOOT TREATMENT OUTCOME

Abstract

Introduction. Diabetic foot is the term for the pathological changes on foot in patients with diabetes and is caused by diabetic angiopathy, polyneuropathy and osteoarthopathy. Besides the medical and surgical treatment, the contemporary treatment of the diabetic foot is also the hyperbaric oxygenation.

Aim. The determination of efficacy of hyperbaric oxygen therapy applied to the patients with diabetic foot, the determination of the altitude of oxygen partial pressure on the treatment outcome and the determination of PtcO₂ in pectoral region and the surroundings of the diabetic wound (ankle-brachial index) for an early assessment of the wound healing.

Materials and methods. During 2016 and 2017 at Special Hospital for Hyperbaric Medicine in Belgrade and at Clinic for Surgery, Zvezdara University Medical Center, Belgrade a prospective clinical study was conducted in patients with diabetic foot that were ambulatory treated. Among those patients by clinical examination of ankle-brachial index $ABI < 0,6$, color doppler sonography, arteriography and MSCT angiography it was determined that there was no possibility of surgical or endovascular revascularization. The respondents were randomized into two groups, the experimental one consisting of 62 patients who were treated by the hyperbaric oxygen therapy besides the conventional therapy and the control group of 36 patients treated only by the conventional therapy. Hyperbaric oxygen therapy was carried out in 20 sessions of 70-minutes duration, under higher pressure of 2,2 ATA breathing 100% oxygen through the mask. In both groups there were observed the demographic data, the duration and the complications of diabetes, the status of coronary disease, the laboratory results and the lipid panel, the description of the diabetic wound and the measurement of the dimensions and the depth of the ulcer. Precondition for entering the study was the Wagner grade II ulcer or higher and the stage II or higher of peripheral ischemic disease according to the Fontaine classification. SPSS methodology was used for the statistical data analysis.

Results. Before the beginning of the therapy all the above-mentioned parameters in both groups have shown that there was no significant difference between the groups by the statistical analysis.

The dimensions of the wound (length, width, depth) after the therapy have statistically significant reduction in the experimental group.

By the comparison of the stages, according to the Fontaine classification and according to the Wagner ulcer grade classification, it was demonstrated that the statistically highly significant difference after the therapy is in favor of the experimental group.

In a multiplace hyperbaric chamber the patients from the experimental group were measured the transcutaneous oxygen partial pressure (PtcO₂) in pedal region and in the thoracic region and the regional perfusion index (RPI) was calculated. The measurement was performed in 12. minute, in 35. and in 60. minute during hyperbaric oxygen therapy. The results of the hyperbaric oxygen therapy were surveyed for the final outcome of the diabetic foot treatment which was divided into three stages (the deterioration, the unaltered stage of the ulcer and the improvement) and they were compared between the groups.

Conclusion. By calculating the regional perfusion index RPI (the ratio of pedal PtcO₂/thoracic PtcO₂), it was determined that the indexes in correlation with the final outcome of the treatment demonstrated high statistical significance and that they may be used as the prognostic indicators of success of HBO therapy.

Key words: diabetic foot, hyperbaric oxygen therapy, transcutaneous partial pressure, regional perfusion index

Research area: medicine

Research subarea: surgery

UDC: 616.379-008.64-085-089

SADRŽAJ

1.0	UVOD	1
1.1	ISTORIJAT HIPERBARIČNE MEDICINE	2
1.2	RESPIRATORNA FIZIOLOGIJA PLUĆA	5
1.3	UTICAJ POVIŠENOG PRITISKA NA ORGANIZAM	12
1.4	BIOFIZIČKE ZAKONITOSTI PRIMENE HBO	13
1.4.1	Bojlov zakon	14
1.4.2	Daltonov zakon	14
1.4.3	Henrijev zakon	15
1.5	DEJSTVO HIPERBARIČNOG KISEONIKA (HBO) NA ORGANIZAM	15
1.6	TEHNIČKA REŠENJA HIPERBARIČNIH KOMORA	20
2.0	CILJ ISTRAŽIVANJA	21
3.0	MATERIJAL I METODE	22
3.1	ISPITIVANJE PACIJENATA	22
3.1.1	Podaci o pacijentima.....	23
3.1.2	Podaci o rani	23
3.2	KRITERIJUMI ZA ISPITIVANJA	23
3.3	PROCEDURA TRETMANA U BAROKOMORI	24
3.3.1Merenje gasa u krvi	24
3.4	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	28
4.0	REZULTATI	29
4.1	Statistička obrada upoređivanih rezultata - tabele i grafikoni	29
4.2	Prikaz karakterističnih slučajeva	66
5.0	DISKUSIJA	77
6.0	ZAKLJUČCI	82
7.0	LITERATURA	83

1.0 UVOD

Dijabetičnim stopalom nazivamo patološke promene na stopalu kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti, a uzrokovane su angiopatijom, polineuropatijom i osteoartropatijom. U svetu oko 415 miliona ljudi boluje od šećerne bolesti, a u Srbiji 710 000 odraslih. Procenju je se da će do 2040. godine u svetu svaka deseta odrasla osoba imati dijabetes. Sindrom dijabetičnog stopala i njegove različite kliničke forme imaju veliku ulogu u morbiditetu, invaliditetu i mortalitetu populacije [77].

Godišnje jedan od 20 takvih pacijenata dobije ulceraciju na stopalu, a od tih 10% završi sa nekom od amputacija. Lečenje zahteva kompleksan multimodalni tretman uključujući regulaciju glikemije, lokalnu obradu rane, a kod pacijenata sa makro okluzivnom bolesti arterija, revaskularizaciju bolesnog ekstremiteta. Zarastanje rane dijabetičnog stopala je dugotrajno i kod 60% bolesnika traje oko jedne godine. Sve to praćeno je visokim troškovima lečenja i dodatnim socijalnim problemima [62]. U novijoj literaturi, hiperbarična oksigena terapija (HBOT) ima sve značajnije mesto u adjuvantnom lečenju ovog oboljenja.

HBOT predstavlja udisanje 100% kiseonika u specijalnoj komori, u kojoj se postepeno povećava pritisak do radne vrednosti (najčešće 2,0 – 2,5 ATA) i potom postepenom dekompresijom, posle 60 - 90 minuta, vraća u prvobitno stanje (1 ATA).

Prosečni broj tretmana je 20 (od 15-30). U normalnim uslovima kiseonik se transportuje do ćelija vazan za hemoglobin u eritrocitima. U uslovima hiperbaričnog pritiska po zakonu fizike dolazi do rastvaranja molekuskog kiseonika u plazmi, što omogućava dostavu kiseonika i tamo gde su krvni sudovi okludirani (lumen kapilara manji od prečnika eritrocita) [3]. HBOT poboljšava snabdevanje perifernih tkiva kiseonikom, ima antibakterijsko (za anaerobnu floru baktericidno), antiinflamatorno i imunosupresivno dejstvo [12,16]. Hiperbarična oksigenacija deluje povoljno na sanaciju rane stimulacijom fibroblastne proliferacije i diferencijacije i bržim stvaranjem kolagana. Stimuliše se

neovaskularizacija i povećava energetske metabolizam perifernih ćelija. Pod dejstvom HBOT nastaje periferna vazokonstrikcija koja dovodi do smanjenja lokalnog edema stopala [58,79].

1.1 ISTORIJAT HIPERBARIČNE MEDICINE

Nastanak hiperbarične medicine datira još iz vremena kada je čovek prvi put zaronio ispod površine mora u vodene dubine. Kao najstariji podatak iz ove oblasti uzima se jedna intarzija iz Vavilona, 4500 godina pre Hrista, na kojoj je prikazan čovek kako roni. Smatra se da je glavni razlog zašto je čovek zašao u vodene dubine, bio potraga za hranom. To potvrđuju i neki nalazi arheologa, koji tvrde da su još Kromanjonci ronili da bi sebi obezbedili hranu [15]. Prvi zabeleženi pokušaj da čovek bude pod vodom datira još iz vremena Aleksandra Velikog koji je navodno, 320. godine zaronio u Bosforski moreuz u buretu napravljenom od stakla. Čuveni ratnik i osvajač je lično prisustvovao pokušaju ronjenja u zvonu na južnoj obali Persije, kod grada Gidara.

Ideja o korišćenju povišenog ili sniženog pritiska u lečenju datira od XVII veka (1662-1664. godine), kada je britanski fizičar Hensaw izgradio prvu komoru od drveta, koju je nazvao "Domicilium". U to vreme, dejstvo takve komore je moglo biti jedino psihološke prirode. Tada još nije bio otkriven kiseonik i nije se znala njegova uloga u životnim procesima.

Kiseonik je otkrio Pristly 1775.godine, a njegove osobine je opisao Lavoisier 1778. godine i nazvao ga "Oxygen". U terapijske svrhe kiseonik je prvi upotrebio Beddoes 1794.godine, a 1797. godine Dumas pokazuje njegove toksične karakteristike u eksperimentu na plućnom parenhimu pasa. Duža upotreba hiperbaričnog kiseonika izaziva neurotoksične efekte (Paul Bertov efekat, 1847. godine), oštećenje pluća (Lorain – Smithov efekat, 1889. godine) i retrolentalnu fibroplaziju (Terrye efekat, 1942. godina).

Pravaz je 1837.godine u Lionu sagradio komoru, koja je mogla da primi 12 pacijenata, a u kojoj je postizao veći pritisak od atmosferskog. On je objavio uspehe lečenja kod sledećih oboljenja i promena: krvavljenje, konjuktivitis, hronični laringitis, magareći kašalj i

menstrualni bolovi. Na osnovu ličnog iskustva, zaključio je da posle nekoliko seansi dolazi i do poboljšanja cerebralne cirkulacije [4].

Trigger 1841. godine objavljuje svoja iskustva kod radnika u kesonima, koji su bili spuštteni na dubini od 20 m radi kopanja korita reke Loire. Iste godine, Francuzi Pol i Watelle uočavaju da ponovna kompresija otklanja simptome dekompresivne bolesti kod radnika u kesonima, koji su naglo izašli na atmosferski pritisak.

Od 1860. godine širom Evrope su otvarani centri koji su imali hiperbarične komore. Iste godine otvorena je i prva hiperbarična komora u Ontariju (Kanada).

Fonten, francuski hirurg, je 1879. godine, prvi dao opis operacione sale u uslovima povišenog pritiska (2 ATA), u kojoj je korišćen anestetik azot oksidul (N_2O), tako da je bilo moguće uspostaviti duboku anesteziju usled povećanja procenta udisanja anestetika, a povećani parcijalni pritisak kiseonika činio je ceo postupak bezbednim. Na žalost, Fonten je i zadesno umro od terapije pod povišenim pritiskom, a ova nesreća je ukazala koliko ova terapija može da bude opasna, na šta posebno ukazuje Paul Bert, koji se smatra ocem fiziologije povišenog pritiska.

Korning 1891. godine u Njujorku (USA) započinje lečenje pacijenata sa nervnim problemima u hiperbaričnoj komori.

Da kiseonik ima terapijska svojstva definitivno je pokazao Haldane 1917.godine, a koristio ga je u lečenju plućne kongestije i edema pluća izazvanih bojnim otrovima.

1927. godine Orville J. Cunningham, američki profesor anesteziologije iz Kanzasa (USA) izgradio je mamutsku hiperbaričnu komoru u Klivlendu, visine 20 m, na 6 spratova i 72 prostorije. Prethodno je uočio da kod nekih pacijenta, koji imaju srčane probleme, kada borave na većoj nadmorskoj visini, dolazi do pogoršanja zdravstvenog stanja, a da se ono popravlja po povratku na nivo mora. Takođe je uočio, da je smrtnost obolelih od španske groznice, koja je harala u SAD krajem prvog svetskog rata, manja na nižim nadmorskim visinama.

Tokom II svetskog rata javila se potreba za utvrđivanjem do koje dubine i u kom vremenskom periodu ronjoci diverzanti koji udišu čist kiseonik iz aparata sa zatvorenim krugom disanja, mogu da borave pod vodom. Ove eksperimente su britanska i američka mornarica vršile na svojim pripadnicima - dobrovoljcima [40].

U posleratnom periodu, 1955. godine Churchill i Davidson, HBO koriste u kombinaciji sa radio terapijom za povećanje senzitivnosti tumorskih ćelija. Za početak zvanične medicinske primene hiperbarične oksigenacije u terapijske svrhe odnosno terapije kiseonikom pod povišenim pritiskom, smatra se 1956. godina kada je holandski kardiohirurg R Boerema sa Univerziteta u Amsterdamu tražio način da produži vreme koje ima na raspolaganju prilikom operacije srca i došao do zaključka da povećanjem količine rastvorenog kiseonika u tkivu može bez ikakvih posledica kod pacijenata da produži vreme privremenog zaustavljanja krvotoka [9].

1960. godine Ilingworth sa uspehom koristi HBO u lečenju otrovanih ugljenmonoksidom, bolesnika sa obliterirajućim oboljenjima arterija, bolesnika sa traumom mozga, bolesnika u stanju šoka itd. Iste godine Boerema publikuje rad "Life without blood" o preživljavanju životinja bez hemoglobina u atmosferi hiperbaričnog kiseonika i o vrlo povoljnom učinku HBO na klostridijalnu gasnu gangrenu.

Primena HBO na prostoru bivše Jugoslavije datira od 1960. godine kada se pri sanitetskoj službi ratne mornarice SFRJ u Splitu osniva Institut za pomorsku medicinu. Inicijator i rukovodilac odeljenja bio je dr Stracimir Gošović, koji je 1976. godine bio inicijator uvođenja poslediplomskih studija, ranga specijalizacije, iz podvodne i hiperbarične medicine pri Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu.

U Beogradu je 1974. godine u KBC Zemun formiran hiperbarični centar, kojim je rukovodio Prim dr Nikola Dekleva i u početku je bio je opremljen komorom za smeštaj jedne osobe.

Dr Miodrag Živković je 1993. godine pokrenuo formiranje centra za hiperbaričnu medicinu pri specijalnoj ortopedskoj bolnici na Banjici.

Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, 1997.godine počela je sa radom međunarodna poslediplomska škola iz baromedicine. Nacionalni kordinator škole bio je prof. dr Tomislav Jovanović, a međunarodni kordinator prof. dr Alessandro Marroni. Naučno-nastavna baza međunarodne škole iz baromedicine je kompanija Holywell Neopren – centar za hiperbaričnu medicinu, čiji je osnivač inž. Miodrag Zarić.

1.2 RESPIRATORNA FIZIOLOGIJA PLUĆA

Svakoj ćeliji ljudskog i životinjskog organizma za održavanje metaboličkih procesa potreban je kiseonik, a kao krajnji produkt metabolizma oslobađa se ugljen-dioksid. Dopremanje kiseonika i odnošenje nakupljenog ugljendioksida vrši se putem krvi u zatvorenom sistemu cirkulacije i mehanizmom respiracije.

Respiracija je proces koji se sastoji iz četiri dela: 1. plućne ventilacije, 2. difuzije gasova kroz respiratornu membranu, 3. transporta gasova krvlju i telesnim tečnostima do ćelija i 4. regulacionih mehanizama.

Plućna ventilacija znači strujanje vazduha iz atmosfere do alveola i obrnuto. Akt ulaska vazduha se naziva inspiracija, a izlazak vazduha iz pluća ekspiracija.

Glavni inspiratorni mišić je dijafragma i normalno disanje obavlja se samo njenim kretnjama. Mirna ekspiracija je pasivni proces u kome se dijafragma relaksira, a elasticitet pluća i povećanje intratorakalnog pritiska zbog smanjenja svih dijametara grudne duplje istiskuje vazduh iz pluća.

Prilikom otežanog disanja sile elasticiteta pluća nisu dovoljno snažne da dovedu do potpunog izbacivanja vazduha, već je za to potrebno dejstvo pomoćne ekspiratorne muskulature.

Pritisak koji se prilikom respiratornih pokreta postiže u alveolama, naziva se intraalveolarni pritisak. U inspiraciji ovaj pritisak postaje manji od atmosferskog (manji od $-0,13$ kPa), što dovodi do strujanja vazduha kroz disajne puteve u pluća. Obrnuto, u normalnoj ekspiraciji

intraalveolarni pritisak se povećava do +0,13 kPa, a u toku maksimalnog ekspiratornog napona može da se poveća i do 100 puta [14].

Tendenciju kolabriranja pluća, uzrokuju dva faktora. Prvi faktor su elastična vlakna u plućima, koja su na kraju inspiracije maksimalno rastegnuta i nastoje da se skrate. Drugi faktor je površinska napetost tečnosti koja oblaže alveole i stvara stalnu tendenciju elastičnog kolapsa alveola. U fiziološkom stanju, elastična vlakna su odgovorna samo za jednu trećinu fenomena kolapsa pluća, a površinska napetost za preostale dve trećine. Ova tendencija pluća da se odvoje od torakalnog zida, meri se veličinom negativnog pritiska koji se razvija u intrapleuralnom prostoru koji je potreban da spreči kolaps pluća. Taj pritisak se naziva intrapleuralni pritisak i njegova vrednost u normalnim uslovima je oko – 0,5 kPa. Dakle, da bi pluća bila normalno rastegnuta i u alveolama pritisak izjednačen sa atmosferskim u intrapleuralnom prostoru je potrebno postići negativan pritisak od –0,5 kPa. Na kraju maksimalne inspiracije negativni intrapleuralni pritisak može dostići vrednost preko –2,0 kPa [64].

Za održavanje površinske napetosti alveola veoma je značajna supstanca nazvana »surfaktant«. Surfaktant je smesa lipoproteina koji u monomolekularnom sloju između vazduha u šupljini alveole i vode u zidu alveole onemogućava direktni kontakt vode i vazduha, a time i veliku površinsku napetost koja je i 10 puta veća od površinske napetost surfaktanta sa vazduhom. Bez prisustva surfaktanta zbog toga dolazi do kolapsa alveola.

Da bi alveole ostale u rastegnutom stanju potreban je po Laplaceovom zakonu pritisak koji je direktno proporcionalan pritisku u alveolarnom zidu (površinska napetost) podeljenim sa promerom alveole. Što je promer alveole manji, pritisak potreban za njeno rastezanje se proporcionalno povećava. Ovaj fenomen se naziva stabilizacija alveole i odgovoran je za održavanje približno jednake veličine alveola u svim delovima pluća.

Rad mišića potreban za inspiraciju sastoji se tri dela: rad potreban za savladavanje elasticiteta pluća, rad potreban za savladavanje tkivnog otpora (torakalni zid) i rad potreban za savladavanje otpora strujanja vazduha u disajnim putevima.

Za normalno disanje potroši se samo 2 do 3% od ukupne energije koja se troši u celom organizmu. Kod ljudi sa zdravim plućima i pri teškom fizičkom radu ne povećava se znatnije, potrošnja energije u odnosu na ukupno utrošenu energiju celog organizma. Međutim, kod plućnih bolesti u kojima je smanjena popustljivost pluća, povećan otpor u disajnim putevima i povećan tkivni otpor, znatno su povećane energetske potrebe za respiraciju i one mogu da iznose više od trećine energije koju troši organizam. Ovo dodatno radno opterećenje može da bude i uzrok smrti tih bolesnika.

Količina vazduha koja ulazi u pluća naziva se plućnim volumenom, a razlikujemo četiri vrste volumena:

1. Respiratorni volumen je ona količina vazduha koja se udiše mirnim disanjem i kod zdravog odraslog čoveka iznosi oko 500 ml,
2. Inspiratorni rezervni volumen je količina vazduha pri maksimalnom inspirijumu preko respiratornog volumena i iznosi oko 3.000 ml,
3. Ekspiratorni rezervni volumen je količina vazduha koja se posle normalne ekspiracija može još izdahnuti forsiranom ekspiracijom i iznosi oko 1.100 ml i
4. Rezidualni volumen je količina vazduha koja ostaje u plućima i nakon najsnažnije ekspiracije i iznosi oko 1.200 ml.

Kombinacija dva ili više plućnih volumena naziva se plućnim kapacitetom, a imamo ih takođe četiri vrste:

1. Inspiratorni kapacitet predstavlja zbir respiratornog volumena i inspiratornog rezervnog volumena;
2. Funkcionalni rezidualni kapacitet čini zbir ekspiratornog rezervnog volumena i rezidualnog volumena i predstavlja ga količina vazduha koji ostaje u plućima nakon normalne ekspiracije;

3. Vitalni kapacitet je zbir inspiratornog rezervnog volumena, respiratornog volumena i ekspiratornog rezervnog volumena. To je količina vazduha koja može da se izbaci iz pluća maksimalnim ekspirijumom;
4. Totalni kapacitet pluća je zbir sva četiri plućna volumena i predstavlja maksimalni volumen do koga se pluća mogu ekspanirati najvećim inspiratornim naporom.

Merenje plućnih volumena i računanje plućnih kapaciteta izvodi se jednostavnom procedurom koja se zove spirometrija. Vrednosti plućnih volumena i kapaciteta zavise od pola (kod žena su manji za 20 do 25%), građe organizma, fizičke kondicije i drugih faktora. Značajan parametar za određivanje respiratorne funkcije je minutni volumen disanja koga predstavlja količina novog vazduha koja svakog minuta dospe u disajne puteve, a jednaka je umnošku respiratornog volumena i frekvencije disanja i iznosi prosečno oko 6 litara u minuti.

U procesu plućne ventilacije najbitniji faktor je alveolarna ventilacija. To je količina vazduha koja se u toku jednog minuta obnavlja atmosferskim vazduhom u alveolama, alveolarnim sakulusima, alveolarnim duktusima i respiratornim bronhiolama. Naime, samo u tim prostorima se vrši značajnija razmena gasova između atmosferskog vazduha i krvi. Veći deo udahnutog vazduha ispunjava velike disajne puteve u kojima nema razmene gasova, pa je minutna alveolarna ventilacija znatno manja od minutnog volumena disanja. Prostor u disajnim putevima u kome se ne vrši razmena gasova naziva se mrtvi prostor koji kod zdravih mlađih ljudi iznosi oko 150ml. Prema tome, veličina alveolarne ventilacije predstavlja ukupnu količinu svežeg vazduha koji ulazi u alveole i meri se minutnom alveolarnom ventilacijom, koja je jednaka umnošku frekvencije disanja i količine svežeg vazduha koji ulazi u alveole prilikom svake inspiracije. Količina svežeg vazduha određena je veličinom respiratornog volumena umanjenog za volumen mrtvog prostora.

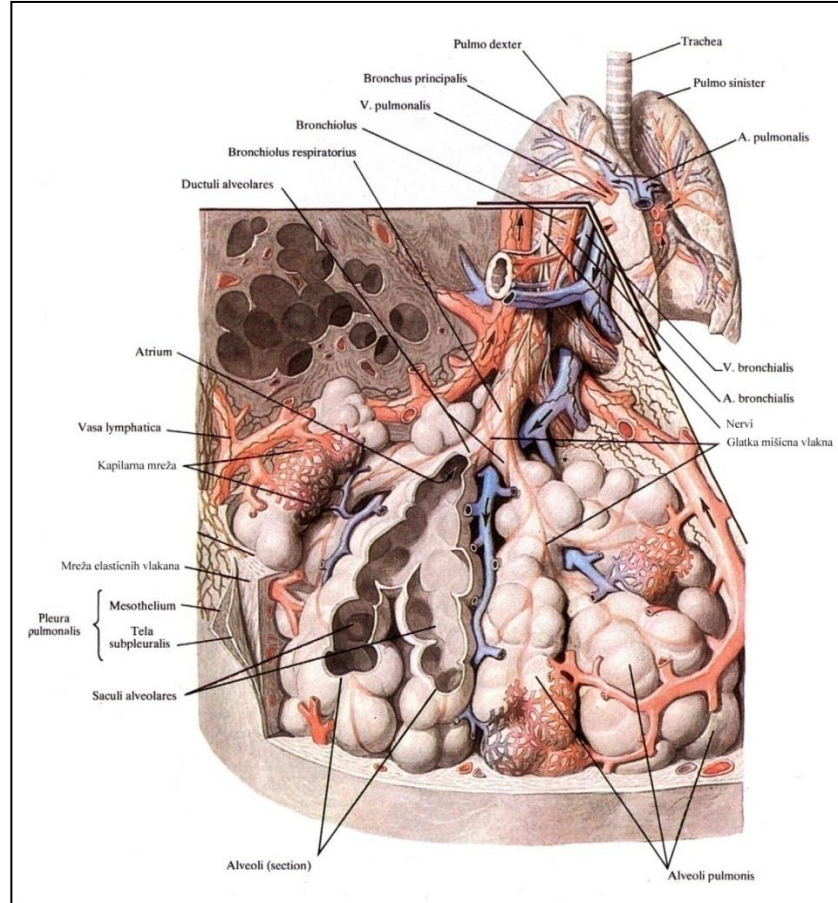
Razmena gasova između alveolarnog vazduha i krvi naziva se difuzija gasova, a odvija se kroz tzv. respiratornu membranu, koja predstavlja skup membrana svih završnih delova pluća. Osnovna jedinica difuzije naziva se respiratorna jedinica i sastoji se od respiratorne bronhiole, alveolarnih duktusa, atrijsa i alveola. Pluća čoveka imaju oko 300 miliona

alveola. Prosečni promer alveole iznosi 0,25 mm, zid joj je izvanredno tanak i u njemu se nalazi gusta mreža međusobno povezanih kapilara. Debljina respiratorne membrane iznosi oko 0,5 mikrona, a ukupna površina respiratorne membrane kod odrasle zdrave osobe je oko 70 kvadratnih metara. S obzirom da u plućnim kapilarima u svakom momentu ima oko 100 ml krvi, razlivena je u vrlo tankom sloju i time je omogućena vrlo brza razmena gasova između vazduha u alveolama i krvi u kapilarima alveola [75].

Brzina difuzije gasova kroz respiratornu membranu zavisi od više faktora: debljine membrane, površine membrane, koeficijenta difuzije gasa u membrani i razlike u pritiscima s jedne i druge strane membrane.

Transport kiseonika, koji je preko respiratorne membrane dospeo u krv, odvija se vezivanjem za hemoglobin eritrocita, a samo neznatna količina kiseonika (3%) prenosi se otopljeni u plazmi.

Ugljen-dioksid kao produkt metabolizma transportuje se obrnutim putem, od periferije ka plućima. Kroz membranu perifernih ćelija difundira u obliku gasa, a znatno manje u vidu bikarbonata. Ugljen-dioksid, čim dospe u krv, stupa u hemijske reakcije, a samo se 7% transportuje do pluća kao otopljeni gas. Najveća količina u krv dospelog ugljen dioksida spaja se u eritrocitima sa vodom pod uticajem enzima *karbo-anhidraza* koji ubrzava ovu reakciju za pet hiljada puta, a manji deo ugljen dioksida (15 do 20%) spaja se sa hemoglobinom eritrocita (*karb-amino-hemoglobin*) i belančevinama plazme [66].



Slika 1. Anatomska građa pluća (Donfrid B. 2000.)

U normalnim uslovima kada organizam miruje 1 litar venske krvi donosi u pluća 40 ml ugljen dioksida. Transport ugljen-dioksida je moguć u mnogo većim količinama i retko kada predstavlja problem. Međutim, količina ugljen dioksida u krvi znatno utiče na acidobaznu ravnotežu u telesnim tečnostima.

Za normalno funkcionisanje organizma potrebne su konstantne količine kiseonika i ugljen dioksida u krvi, što se postiže regulacijom disanja. U regulaciji disanja učestvuje nervni sistem preko respiratornog centra i kontrolom disanja koja može da bude direktna hemijska kontrola preko ugljen dioksida i vodonikovih jona ili sistemom perifernih hemoreceptora osjetljivih na promene u koncentraciji kiseonika, ugljen dioksida i vodonikovih jona u krvi.

Ovi receptori su smešteni u karotidnim i aortalnim telašcima, a aferetnim nervnim vlaknima su spojeni sa respiratornim centrom.

Respiratorni centar je predstavljen grupama neurona smeštenim u retikularnoj supstanciji produžene moždine i ponsa i podeljen je na tri glavna područja: dorzalna medularna grupa neurona koja predstavlja inspiratorno područje, ventralna respiratorna grupa neurona, koja je uglavnom ekspiratorno područje i područje u ponsu koje učestvuje u kontroli frekvencije disanja a naziva se pneumotaksičko područje.

U centru za disanje je najznačajnije inspiratorno područje. Neuroni ovog područja su povezani sa traktusom solitarijusom koga čine završeci nervnih vlakana vagusa i glosofaringeusa. Ovi nervi prenose senzitivne signale iz perifernih hemoreceptora i na taj način pomažu u regulaciji plućne ventilacije. Vagusna vlakna prenose i senzitivne signale iz pluća čime pomažu u kontroli naduvavanja pluća i frekvencije disanja. U inspiratornom području stvara se osnovni ritam disanja. Aktivacija centra je automatska i ritmična zahvaljujući reverberaciji oscilacija od neurona do neurona. Ova neuronska aktivnost stvara inspiratorne nervne signale za dijafragmu i druge pomoćne inspiratorne mišiće. U normalnom disanju pojačavanje inspiratornog signala traje oko 2 sekunde i naglo prestaje. Neuroni miruju oko 3 sekunde, a zatim se ciklus ponavlja i nastupa nova respiracija.

Ekspiratorno područje pri normalnom disanju miruje. Kada se javi potreba za povećanom plućnom ventilacijom signali iz osnovnog inspiratornog područja prelaze i u ekspiratorno područje. Nadražuju se tada i ekspiratorni mišići koji svojim kontrakcijama pridonose povećanju plućne ventilacije.

Funkcija pneumotaksičnog centra je u ograničavanju inspiracije i u povećanju frekvencije disanja. To se postiže impulsima koji prekidaju signale inspiratornog centra pre nego što se pluća napune vazduhom. Ograničavanjem ispiracije skraćuje se čitav respiratorni period, a novi ciklus udisanja počinje ranije i povećava se frekvencija disanja. Jaki pneumotaksični signali mogu da povećaju frekvenciju na 30 do 40 udisaja u minuti, a slabi mogu da smanje frekvenciju na samo nekoliko udisaja u minuti. Tada inspiracija može da traje 5 do 7 sekundi, a pri tome u pluća pri svakom takvom udisaju ulazi mnogo više vazduha.

1.3 UTICAJ POVIŠENOG PRITISKA NA ORGANIZAM

Povećanjem koncentracije gasa koji se udiše (vazduha) povećati će se parcijalni pritisci u krvi, ali će se povećati i povećanjem spoljašnjeg pritiska na organizam.

Parcijalni pritisak kiseonika PO_2 u vazduhu spoljašnje sredine na nivou mora je:

$$Po_2 = 21\% \times 760 \text{ mmHg} = 159,60 \text{ mmHg}$$

Ako bi se udisao čist kiseonik parcijalni pritisak kiseonika bi bio:

$$P_{O_2} = 100\% \times 760 \text{ mmHg} = 760 \text{ mmHg}$$

Afinitet hemoglobina prema O_2 zavisi na prvom mestu od parcijalnog pritiska O_2 , ali i od parcijalnog pritiska CO_2 i koncentracije vodonikovih jona (pH krvi). Povećana koncentracija vodonikovih jona sa svoje strane dovodi do povećanog otpuštanja kiseonika iz oksihemoglobina [78]. Ova pojava se naziva Borov efekat (uticaj PCO_2 na izdvajanje O_2 iz hemoglobina) što je veoma korisno jer lokalno povećanje PCO_2 tokom aktivnosti tkiva izaziva hemoglobin da ovom tkivu lakše otpušta O_2 .

Prema Henrijevom zakonu promenom parcijalnog pritiska kiseonika promeniće se i rastvorljivost kiseonika u krvi. Prilikom udisanja čistog kiseonika na pritisku 1 ATA rastvorljivost kiseonika u plazmi iznosi 2,14 ml / 100 ml plazme (2,14 vol.%). Za svaku atmosferu povećanja pritiska u plazmi se rastvara novih 2,14 vol.% kiseonika. Ako ima dovoljno rastvorenog kiseonika u plazmi tkivo ga za uobičajene potrebe radije preuzima iz plazme nego iz hemoglobina. Saturisan oksihemoglobin kroz pluća venskom krvi prolazi nepromenjen u arterijsku krv, a pošto je maksimalno saturisan prilikom hiperbarične oksigenacije ne može da transportuje u pluća CO_2 , već se prenosi rastvoren kao bikarbonatni jon i rastvoren kao CO_2 u plazmi. Na ovim principima se zasniva hiperbarična medicina.

Pozitivni efekti povećanja parcijalnog pritiska kiseonika:

- dobar efekat na oksigenaciju mnogih hipoksičnih tkiva kada postoje problemi na nivou cirkulatorne mreže;
- smanjuje protok krvi u tkivima koja primaju dovoljnu količinu kiseonika (vazokonstrikcija), a bez smanjenja protoka kroz hipoksična tkiva (Robin Hood efekat). Efektivna oksigenacija tkiva može da bude postignuta i pri vrlo malom protoku krvi kada je visok parcijalni pritisak kiseonika. Dokazano je smanjenje protoka krvi za 20% prilikom hiperbarične oksigenacije, ali i da je ova vazokonstrikcija dobro kompenzovana zbog povećane dostupnosti kiseonika fizički rastvorenog u plazmi. Vazokonstrikcija se može posmatrati kao uobičajeni mehanizam za zaštitu zdravih organa od izlaganja prekomernoj dozi P_{O_2} [52].
- perifernog tkiva. Kiseonik ne izaziva vazokonstrikciju hipoksičnih kapilara već, vraćajući P_{O_2} na normalu, utiče da povrate svoju funkciju. Smanjen protok krvi se ne pojavljuje u okolini hroničnih ulceracija kože što se događa nakon što je ulceracija izlečena [27].
- Kod anaerobnih bakterija deluje baktericidno, a na pritiscima od $P_{tcO_2}=150\text{mmHg}$ i bakteriostatski [27].

1.4 BIOFIZIČKE ZAKONITOSTI PRIMENE HBO

Za razumevanje dejstva HBO u terapijske svrhe (HBOT) od posebnog je značaja pozavanje dela fizike, koji proučava gasne zakone.

Na stanje gasa, pored pritiska, utiču zapremina i temperatura. Ako temperatura gasa poraste, pri konstantnoj zapremini gasa, povećava se i srednja kinetička energija njegovih molekula, samim tim i njihova brzina. Svaki molekul će tada udariti o zid suda većom silom. Molekuli koji se brže kreću udaraće o zidove suda češće, a to znači da će biti veći i broj udara molekula gasa o zidove suda, u jedinici vremena, pa je konačan rezultat – povećanje pritiska gasa.

1.4.1 Bojlov zakon

Bojlv je 1660. godine eksperimentalnim putem došao do zaključka da je proizvod pritiska (p) i zapremine (V) konstantan, pri konstantnoj temperaturi:

$$pV = \text{const.} \quad t = \text{const.}$$

Ako pritisak poraste, zapremina mora da se smanji i obrnuto.

$$p_1 V_1 = p_2 V_2 \quad t = \text{const.}$$

Kada se pritisak nekog gasa p_1 pri zapremini V_1 poveća na vrednost p_2 , tada će se njegova zapremina smanjiti na V_2 .

1.4.2 Daltonov zakon

Pritisak smeše gasova (P) jednak je zbiru parcijalnih pritisaka (P_i) svakog od n različitih gasova, koji čine smešu – svaki od gasova deluje, kao da se samo on nalazi u zapremini, koju zauzima smeša.

n

$$P = \sum_{i=1}^n p_i = p_1 + p_2 + \dots + p_n$$

$i=1$

Ova formula se koristi u izračunavanju parcijalnih pritisaka gasova.

Koja će količina pojedinog gasa proći kroz poroznu membranu zavisi od parcijalnog pritiska gasa sa obe strane membrane i osobina membrane. Molekuli gasa difundovaće kroz membranu u smeru nižeg parcijalnog pritiska sve dotle, dok se parcijalni pritisci sa obe strane membrane ne izjednače. Molekuli se neprestano kreću kroz membranu u oba smera, ali je veći broj onih koji se kreću u smeru od više ka nižoj koncentraciji. Zato je važno razmotriti brzinu difuzije gasova, koja zavisi od parcijalnih pritisaka. Difuzija gasova je proces spontanog širenja i mešanja gasova.

U dodiru tečnosti i gasa uvek će izvestan broj molekula gasa ući u tečnost, znači gas će se delimično rastvoriti u tečnosti. To je značajno zbog toga, što se određena količina gasa

može rastvoriti i u tkivima ljudskog organizma. Pored različitih osobina gasova i tečnosti, temperatura i pritisak utiču na količinu gasa, koju će tečnost apsorbovati.

1.4.3 Henrijev zakon

Definicija: Količina gasa, koji će se rastvoriti u nekoj tečnosti direktno je proporcionalna parcijalnom pritisku gasa.

Pri dodiru tečnosti sa gasom, usled dejstva parcijalnog pritiska tog gasa, veliki broj njegovih molekula će ući u tečnost. Do tada čista tečnost postaje rastvor gasa i tečnosti.

Zbog ulaska molekula gasa u tečnost, javiće se napon gasa u tečnosti, koji predstavlja neku vrstu mere parcijalnog pritiska gasa u tečnosti. Razlika između napona gasa u tečnosti i njegovog parcijalnog pritiska iznad tečnosti, naziva se gradijent pritiska. Kada je gradijent pritiska veliki – pri malom naponu, a pri velikom parcijalnom pritisku gasa – velika je i količina gasa, koju će tečnost apsorbovati.

Sa povećanjem broja molekula gasa u tečnosti, raste i napon, sve dok se ne izjednači sa parcijalnim pritiskom. Tada je tečnost zasićena gasom, a gradijent pritiska je 0. Tada, ako su temperature i pritisak nepromenjeni, broj molekula gasa koji ulaze u tečnost jednak je broju onih koji iz nje izlaze.

Rastvorljivost gasova je veća, ukoliko je temperatura niža.

Mehurići koji se javljaju u vodi koja se zagreva (iako je njena temperatura još daleko od tačke ključanja), su mehurići vazduha, koji je bio rastvoren u vodi, a koji se usled zagrevanja širi i zbog smanjene rastvorljivosti, izdvaja iz vode.

1.5 DEJSTVO HIPERBARIČNOG KISEONIKA (HBO) NA ORGANIZAM

Utvrđivanje koncentracije kiseonika u krvi i tkivu potrebno je kod mnogih pacijenata a posebno kod onih u intenzivnoj nezi [60]. Značajan pokazatelj stanja organizma je nivo kiseonika u krvi koji može da ukaže na patološke promene respiratornog sistema,

vaskularnog sistema (bilo da je u pitanju makro ili mikrocirkulacija), kao i na smanjenje transportnog kapaciteta hemoglobina [56].

Prvu gasnu analizu krvi izveo je 1837. godine Gustav Magnus, berlinski profesor fizike i tehnologije. Nemački fiziolog Firord je 1874. godine uočio da se svetlost crvenog spektra propuštena kroz šaku redukuje, a reflektuje sa njene površine ukoliko se šaci zaustavi dotok krvi i ona postane ishemična [42,70]. Nagli napredak u ovoj metodologiji je postignut tek početkom dvadesetog veka nakon što je potpuno razjašnjena uloga krvi u transportu gasova u okviru respiratornog sistema [10].

Poznavanje delovanja hiperbaričnog kiseonika na respiraciju i krvotok, je veoma važno, jer parcijalni pritisak kiseonika u alveolama utiče na parcijalni pritisak kiseonika u tkivu.

Postoje dva načina kojima se kiseonik putem krvi transportuje do ćelija [41] hemijski vezan za hemoglobin koji se nalazi u crvenim krvnim zrnima (eritrocitima) prenosi ga od pluća do sistemskih krvnih kapilara odakle difuzijom dospeva do svake ćelije organizma i fizički rastvoren u krvnoj plazmi. [26].

Ukoliko je cirkulacija krvi u organizmu ili nekim njegovim delovima, zbog suženja krvnih sudova ili fizičke povrede i njihovog prekida otežana, tada dolazi do hipoksije, odnosno nedovoljnog snabdevanja tkiva kiseonikom, usled čega ćelije počinju sve slabije da funkcionišu i na kraju odumiru[53,57].

Pod hiperbaričnim uslovima, pri udisanju kiseonika, dolazi do vrlo visoke kiseonične koncentracije. Tkiva su bogata kiseonikom, jer je plazma obogaćena velikom količinom fizički rastvorenog kiseonika. Na hipoksične ćelije utiče visok parcijalni pritisak, jer molekul kiseonika ide pravo na njih od plazme ka tkivu, zahvaljujući visokom difuznom gradijentu zbog povišenog totalnog pritiska.

Ovo objašnjava Henrijev zakon, po kome koncentracija rastvorenog gasa u tečnosti je srazmerna pritisku koji taj gas vrši na tečnost, a zavisi i od koeficijenta rastvorljivosti, koji je konstanta i karakteristika je svakog gasa. Kada se ovaj zakon primeni u slučaju tečnosti organizma i kiseonika O₂, stepen fizički rastvorenog gasa u telesnim tečnostima će biti

direktno proporcionalan parcijalnom pritisku kiseonika kojem je taj fluid izložen, odakle sledi da će srazmerno povećanju pritiska, kojem je pacijent izložen, biti povećana i količina rastvorenog kiseonika u telesnim tečnostima. U tom slučaju će dostupnost kiseonika, koji može difuzijom iz krvne plazme da dospe do ugroženih tkiva i dospe do svake ćelije, bez obzira na stepen oštećenja krvnog suda, biti značajno povećana.

Zahvaljujući prethodno navedenim istraživanjima, uspostavljeni su sigurnosni kriterijumi i za kliničku primenu i danas je poznato da je maksimalan pritisak na kome čovek sme da udiše čist kiseonik bez posledica - 3 ATA, a u ograničenom vremenskom roku od oko 1 sata [55,84]. Na pritiscima višim od 3 ATA mogu da se jave konvulzije i ta pojava se naziva „efekat Pola Berta“ [54,83].

Kiseonik u hiperbaričnim uslovima se ponaša nešto drugačije. Kiseonik se transportuje krvlju u dva oblika, hemijski vezan za hemoglobin i fizički rastvoren u plazmi. Rastvorljivost kiseonika u plazmi na 37°C iznosi 0,0214 ml/ml (2,14 vol%) pri parcijalnom pritisku od 1 apsolutne atmosfere (1 ATA). Na pritisku od 1 ATA (nivo mora) kada se diše vazduh, hemoglobin je saturiran 97% kiseonikom i ima ga na 100 ml krvi 19,5 vol% hemijski vezanog za hemoglobin i 0,32% fizički rastvorenog u plazmi. U mirovanju tkiva troše prosečno 6 vol% kiseonika na putu od arterijskog do venskog dela kapilara. Kada se diše 100% kiseonik na 1 ATA (760 mmHg), hemoglobin je saturisan 100% i nosi oko 20 vol% kiseonika hemijski vezanog za hemoglobin, i oko 2 vol% rastvorenog u plazmi. Na pritisku od 3 ATA količina rastvorenog kiseonika u plazmi iznosi 6,4 vol%, koliko iznosi i tkivna potrošnja u miru. Ova količina kiseonika je dovoljna da održi život čak i u uslovima potpunog odsustva hemoglobina. Tada su tkiva kompletno snabdevena kiseonikom, koji se transportuje do njih, rastvoren u plazmi. Pritisak kiseonika je povišen, tako da venska krv ima pO₂ od 150-200 mmHg, dok je pritisak u arterijskoj krvi od 1500-2000 mmHg, u zavisnosti od terapijskog režima, što dovodi do povećanja difuzione distance za 4-5 puta u funkcionalnim kapilarima. Ova hiperoksigenacija je privremena i služi da se tkivo održi vitalnim, dok se ne urade korektivne mere ili dođe do neoangiogeneze [76].

Reakcija ishemičnog tkiva na HBOT je povećanje volumena, prevashodno na račun nefunkcionalnih kapilara, a to omogućava značajno veću površinu za difuziju kiseonika [68].

Sve glavne komponente lečenja rane: fibroplazija, depozicija kolagena, angiogeneza, epitelizacija i ubijanje bakterija, odvijaju se u proporciji sa količinom kiseonika, koji im je dostupan. [44].

Mehanizam, kojim hiperbarični kiseonik potstiče angiogenezu i fibroplaziju kod ishemičnih rana, odvija se preko faktora angiogene aktivnosti, koji su prisutni u trombocitima i makrofagima. Angiogeneza uključuje četiri aktivnosti: migraciju endotelnih ćelija, deobu ćelija, stvaranje enzima endotelnih ćelija i produkciju matriksa bazalne membrane [14,38]. Proces angiogeneze stimulisan je gradijentom kiseonika, koji se razlikuje u rani i njenoj okolini, koji zajedno sa laktatima i acidozom rane, stimuliše stvaranje angiogenetskih faktora makrofaga i faktor rasta makrofaga koji dovode do kapilarnog deljenja, sinteze kolagena, te time izazivaju vaskularnu proliferaciju i zarastanje rane [80]. Istovremeno, angiogeneza je stimulisana aktiviranjem endotelijalnih ćelija, koje povećavaju ekspresiju faktora rasta (*Histone deacetylase 3*-HDAC3 and *platelet-derived growth factor*-PDGF) koji dovodi do migracije glatko-mišićnih ćelija iz medije u intimu kao i njihove proliferacije .

Visoke vrednosti kiseonika u perifernim tkivima direktno su baktericidna za veći broj bakterija, posebno anaerobnih bakterija (gas gangrena). Kiseonik u manjim dozama takođe deluje na bakterije bakteriostatski, sprečavanjem deobe bakterija, poboljšavajući fagocitozu i aktivnost leukocita, što predstavlja indirektno antibakterijsko delovanje. Takođe, pojačava efikasnost mnogih antibiotika pre HBO tretmana [69].

Mnoga oboljenja i povrede u svom toku, kao jedan od manifestnih patofizioloških mehanizama, imaju nedostatak kiseonika u tkivima, odnosno ishemiju. Terapija kiseonikom pod povišenim pritiskom se koristi za lečenje pacijenata kod kojih je prisutna ishemija kako bi se ugroženom tkivu dopremio kiseonik neophodan za održavanje homeostaze, odnosno normalnih životnih procesa ćelije, U skladu sa zakonima fizike kojima se definišu fiziološki principi terapijskog dejstva kiseonika u hiperbaričnim

uslovima, u hiperbaričnim uslovima se nivo kiseonika povećava u svim tkivima organizma. Ipak, sva tkiva nemaju iste metaboličke potrebe i samim tim se zahtevi za kiseonikom i njegova potrošnja razlikuju [23]. Da bi se utvrdilo da li je nivo kiseonika u određenom tkivu zadovoljavajući, odnosno da bi se procenilo terapijsko dejstvo kiseonika u ugroženom tkivu, potrebno je da se ove vrednosti mere. Kao i u ostalim granama medicine, da bi se utvrdili rezultati lečenja potrebno je da oni mogu da se registruju na objektivan način. Zbog velikog broja faktora koji utiču na nivo kiseonika u krvi i tkivu, zadatak nije jednostavan. Tokom godina su razvijane različite metode, tehnike i aparati kojima se vrše potrebna merenja *in vivo* [65,73,76,77].

Posebno značajna i rasprostranjena neinvazivna polioGRAFSKA metoda koja se koristi u terapiji kiseonikom pod povišenim pritiskom je transkutano merenje parcijalnog pritiska kiseonika (PtcO₂) u tkivu. Ona se koristi za merenje količine kiseonika dopremljene u tkivo i zavisi od količine kiseonika koju preuzme respiratorni sistem iz vazduha, kapaciteta krvi da taj kiseonik prenese do tkiva i stanja sistema za cirkulaciju [24].

Ukoliko je vaskularna mreža pacijenta funkcionalno očuvana, kontinualno očitavanje PtcO₂ će pružiti informaciju o sposobnosti respiratornog sistema i obrnuto, ukoliko pacijent ima probleme sa transportnom sposobnosti krvi, to će takođe sagledati na osnovu vrednosti PtcO₂ [8].

Grejni element koji se nalazi u elektrodi zagreva tkivo na mestu gde je elektroda postavljena. Lokalni porast temperature povećava protok krvi u kapilarima, samim tim i parcijalni pritisak kiseonika, a povećava i difuziju gasa kroz kožu. Vrednosti PtcO₂ dobijene na ovaj način su nešto niže od vrednosti u arterijama, jer tkivo u metaboličkom procesu utroši jedan deo kiseonika, ali postoji dobra korelacija na osnovu koje može da se prati stvarno stanje pacijenta [59].

U hiperbaričnoj medicini je ova metoda od izuzetnog značaja [21,83]. i koristi se za praćenje toka terapije [36]. trijažu pacijenata indikovanih za HBO [72] i prognozu uspešnosti terapije [21,25]. Od izuzetnog značaja je i korišćenje ove metode kod pacijenata sa kompromitovanom perifernom cirkulacijom [71] i kod onih kod kojih je neophodno

izvršiti amputaciju dela ekstremiteta kako bi se procenio nivo očuvanosti vaskularne mreže da bi visina amputacije bila , što je moguće manja [11,18,87].

1.6 TEHNIČKA REŠENJA HIPERBARIČNIH KOMORA

Hiperbarične komore su konstruisane kao jednodesne (za jednog ležećeg pacijenta) i kao višemesne, tako da mogu istovremeno terapiji da se podvrgnu najmanje dva, a najčešće 6-12 pacijenata. Povišeni protisak u komori se postiže vazduhom, a pacijenti udišu čist kiseonik preko maske, skafandera ili endotrahealnog tubusa.

Pored veće bezbednosti u odnosu na jednodesnu komoru koja se puni čistim kiseonikom kako za pacijenta, tako i za okolinu, velike prednosti višemesne komore su da svi aparati za intenzivnu negu i reanimaciju mogu u njoj u slučaju potrebe da se koriste (neko od medicinskog osoblja je po pravilu zajedno sa pacijentima).

Višemesne komore za svoj rad zahtevaju odgovarajuću opremu: kompresori, banke vazduha, izvor kiseonika, kao i komandni pult. Komandni pult je mesto odakle se upravlja i kontroliše kompletna terapija. Na njemu se nalaze svi instrumenti neophodni za obezbeđivanje apsolutne sigurnosti pacijenata tokom tretmana: indikatori za koncentraciju kiseonika u komori, za temperaturu, manometri za komoru i pretkomoru, monitori za kamere kojima se prate svi pacijenti tokom cele terapije, sistem za komunikaciju sa pratiocem u komori. Na novijim modelima je konstruisan sistem za automatsku regulaciju tretmana, kao i za praćenje medicinskih parametara (EKG, EEG, transkutani pO_2) pacijenata u komori [69].

2.0 CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji su:

1. procena efikasnosti hiperbarične oksigene terapije primenjene kod bolesnika sa dijabetičnim stopalom;
2. određivanje visine parcijalnog pritiska kiseonika pre, u toku i posle primene hiperbarične oksigene terapije transkutanom oksimetrijom i
3. određivanje $PtcO_2$ u predelu zida toraksa i okoline dijabetične rane (torako-pedalni indeks) i značaj vrednosti indeksa za ranu procenu sanacije rane.

3.0 MATERIJAL I METODE

3.1 ISPITIVANJE PACIJENATA

Rad predstavlja prospektivnu randomiziranu kliničku studiju ambulantno lečenih bolesnika sa dijabetičnim stopalom, kod kojih je konzilijarno utvrđeno, da ne postoji mogućnost hirurške ili endovaskularne revaskularizacije.

Ispitivanje je sprovedeno u toku 2016. i 2017. godine u Specijalnoj bolnici za hiperbaričnu medicinu u Beogradu i Klinici za hirurgiju KBC „Zvezdara“ u Beogradu.

U ispitivanje je uključeno 98 pacijenata podeljenih u dve grupe: grupa A: 62 pacijenata (eksperimentalna grupa), koji su uz konvencionalno lečenje imali i dodatnu hiperbaričnu oksigenu terapiju i grupa B: 36 pacijenata (kontrolna grupa), koja je lečena isključivo konvencionalno, zbog prisutne kontraindikacije za primenu barokomore (podatak o spontanom pneumotoraksu, podatak o povredi ili operaciji grudnog koša, astma, hronična opstruktivna bolest pluća, povrde i bolesti uva, malignitet, klaustrofobija, trudnoća i odbijanje pacijenta da ide u barokomoru [11].

Konvencionalno lečenje se sastojalo u korekciji elektrolitnog statusa, glikemije, hirurške obrade, previjanje rane i lečenje eventualne infekcije [2].

Protokol selekcije i obrade pacijenata obuhvatio je :

- I. Podatke o pacijentu,
- II. Podatke o rani,
- III. Proceduru tretmana u barokomori.

3.1.1 Podaci o pacijentima:

a) Pol, godine starosti, pušenje, trajanje dijabetesa, način lečenja (tablete/ insulin), regulisana ili neregulisana glikemija i druge komplikacije: neuropatija, retinopatija, hronična bubrežna insuficijencija, hipertenzija, koronarna bolest, cerebro-vaskularna bolest (insult), hiperlipidemija, gojaznost (BMI) [12],

b) Opšti internistički pregled,

c) RTG pluća,

d) Laboratorijske analize: krvna slika sa formulom, elektroliti, lipidni status, fibrinogen, glikemija, HbA1c, urea, kreatinin, C reaktivni protein, glomerularna filtracija.

3.1.2 Podaci o rani:

Dužina trajanje rane, lokalizacija rane (prsti, sredina stopala, peta), dimenzije rane (dužina, širina i dubina), infekcija (bris rane), eksudat, granulaciono tkivo, Wagner-ova klasifikacija rane [45], udruženost sa hroničnom venskom insuficijencijom, Ankle Brachial index - ABI [2,16], osteomijelitis: da ili ne (RTG stopala u dva pravca).

3.2 KRITERIJUMI ZA ISPITIVANJA

Kriterijumi na osnovu kojih su pacijenti sa dijagnozom dijabetičnog stopala uključeni u studiju su:

1. $ABI \leq 0.6$,
2. Arteriografiju kao dokaz o nemogućnosti revaskularizacije ili
3. MSCT angiografiju kao dokaz o nemogućnosti revaskularizacije i
4. Klasifikacija rane po Wagner-u ≥ 2 .

3.3 PROCEDURA TRETMANA U BAROKOMORI

Ispitanici eksperimentalne grupe (grupa A) imali su 20 seansi HBOT u višemesnoj komori, 6 dana sedmično (pauza nedeljom). Svaka seansa trajala je 70 minuta. Preko maske su udisali 100% kiseonik i bili izloženi u komori pritisku od 2,2 ATA [9].

PtcO₂ je svakom pacijentu meren na dve lokacije: na stopalu (pored ulceracije) i na toraksu (desni pektoralni predeo) radi eliminacije kardio-respiratornog uticaja na dobijene rezultate. Merenje je rađeno na početku HBOT (prvog dana); na sredini terapije (10- tog dana) i na kraju lečenja (20- tog dana). U toku jedne seanse HBOT vrednosti PtcO₂ beležene su: pre početka rada komore (nulta vrednost); u 3. minutu (početkom inhalacije 100% kiseonika); u 12. minutu, u 35. minutu, u 60. minutu (održavan pritisak od 2,2 ATA), i na kraju seanse (70- ti minut). Za merenje parcijalnog pritiska kiseonika u višemesnoj hiperbaričnoj komori tipa HAUX 2200/5,5 korišćen je uređaj KolormonPlus britanske firme KONTRON Instruments. Uređaj sadrži modul 7267-100 za analizu gasova i koristi senzore za kiseonik tip 52. Sva električna i elektronska oprema se instalira van komore iz bezbedonosnih razloga (jer nije prilagođena radu pod povišenim pritiskom). Tako je i monitor za transkutano merenje PtcO₂ postavljen na upravljačkom pultu gde se vrši očitavanje rezultata. Kroz zid komore je sproveden kabl do modula koji se nalazi u posebnom kućištu unutar komore, odakle su sprovedeni senzori do svakog sedišta za pacijente [43].

Senzor se priprema tako što se menja membrana i pritom dodaje elektrolit. Svakom postavljanju elektrode prethodi kalibracija (kao parametar se koristi ambijentalni vazduh) i traje nekoliko minuta.

3.3.1 Merenje gasa u krvi

Kontron Instruments 7267-100 modul za gas u krvi je konstruisan za upotrebu sa monitorom. Modul se ubacuje u KOLORMON kućište i zatim se vrše podešavanja, kalibracija i merenje (PtcO₂ i PtcCO₂). Merni opseg PtcO₂ je 0 - 800 mmHg.

Kada se modul koristi sa EKG/ disajnim modulom 7261 može da napravi oksid - kardiorespirograf prikaz. U ovom modusu se istovremeno na monitoru prikazuje EKG, odvojeni EKG srčana frekvencija, disanje i kutana $PtcO_2$ vrednost.

Kiseonik i ugljen-dioksid difundiraju kroz kožu i moguće ih je otkriti pod kožom korišćenjem senzora. Da bi se osigurala lokalna arterijalizacija senzor se greje na konstantnu temperaturu koja je veća od telesne.

Korišćena je Klarkova elektrohemijaska polarografska elektroda za neinvazivno transkutano merenje $PtcO_2$ [32].

Princip merenja $PtcO_2$ je baziran na elektrohemijaskoj redukciji kiseonika na jednoj katodi od plemenitog metala (negativna elektroda) koja je presvučena hidrofobnom membranom koja propušta kiseonik. Centralna katoda od plemenitih metala je negativno polarizovana protiv $Ag/AgCl$ anode (pozitivna elektroda). Struja koju stvara redukcija kiseonika je proporcionalna $PtcO_2$ vrednosti u oblasti gde je membrana nameštena [69].

Pre svakog merenja monitorski prikaz jedinice parcijalnog pritiska gasa koji se meri mora da se kalibriše. Iz tog razloga senzor se zagreva na temperaturu potrebnu za merenje i izlaže gasu sa poznatim O_2 parcijalnim pritiskom. Za $PtcO_2$ merenje može da se koristi sobni vazduh.

Merenje kutanog gasa u krvi se radi pomoću ugrejanog PO_2 senzora koji se postavlja na kožnu površinu. Parametar koji se meri ovom metodom se posmatra prvenstveno kao vladajući parcijalni pritisak gasa u krvi koji vlada na površini arterijalizovanog kožnog tkiva [22].

Uopšteno, postoji dobra korelacija između ove vrednosti i odgovarajućeg arterijalnog pritiska gasa u krvi.

Korelacija između kutanog i arterijalnog parcijalnog pritiska gasa u krvi je nikakava ili ograničena u sledećim kliničkim situacijama: izražena periferna vazokonstrikcija, šok

(centralizacija toka krvi), arterijalne bolesti začepjenja, arterijalno-venozni šantovi, edem kože, kožne anomalije hipotermija (tokom hirurškog zahvata).

Oblasti koje daju najbolju koleraciju između kutanih i arterijalnih PtcO₂ vrednosti su: grudi, nadlaktice i natkolenice. Senzor ne sme da se postavi blizu mesta na koži koje imaju ekceme, ožiljke ili su jako maljava. Pošto je senzor postavljen na kožu očitavanja PtcO₂ su u početku minimalna a zatim se dobijaju konstantnu vrednost. Vrednost se stabilizuju čim se mesto merenja zagreje i čim je lokalna arterijalizacija završena. Kod odraslih arterijalizacija traje uobičajeno 10-20 minuta.

Postupak merenja parcijalnog pritiska kiseonika (PtcO₂):

- kožu očistiti i odmastiti alkoholom,
- ukoliko je potrebno otkloniti dlake,
- lepljivi prsten pričvrstiti i dobro pritisnuti na prsten-držač membrane,
- kontakt gel-naneti malu kapljicu "ELEKTROLYT" (sprečava mehure između kože i membrane, služi kao dobar termički kontakt),
- otkloniti zaštitnu foliju,
- senzor postaviti na čistu kožu, lepljivi prsten pažljivo pritisnuti (i ispod kabla),
- senzor lako pritisnuti na kožu da bi se gel rasporedio,
- kabl osigurati lepljivom trakom,
- početi sa merenjem gasa u krvi.

Radi pojednostavljenja interpretacije PtcO₂, za svaki rezultat izračunat je Regionalni perfuzioni indeks (RPI = PtcO₂ stopala / PtcO₂ toraksa) [5].

Predikcione vrednosti RPI za ishod sanacije rane su:

- RPI = < 0.2 - loš ishod,
- 0.2 < RPI < 0.4 - neizvestan ishod
- 0.4 < RPI < 0.6 - dobar ishod.
- RPI = > 0.6 - odličan ishod

Uspeh terapije kontrolisan je sledećim subjektivnim i objektivnim parametrima:

1. Smanjenje bola,
2. Promena stadijuma ishemije po Fontain- u [86],
3. Zarastanje ulkusne promene (dužina, širina i dubina rane)[17],
4. Stanje lokalnog statusa rane (pogoršanje, nepromenjen, poboljšanje) [48].

Za učešće u studiji svi ispitanici su dali pismenu saglasnost. Pacijenti eksperimentalne grupe, za ulazak u barokomoru, imali su i pismenu saglasnost interniste (kardiologa, pulmologa). O svakom pacijentu (ispitaniku) je vođena foto dokumentacija pre i posle završenog učešća u studiji (kolor digitalne fotografije rane).



Slika 2. Višemesna barokomora



Slika 3. Merenje PtcO₂ pedalno i torakalno



Slika 4. Monitor za merenje PtcO₂



Slika 5. Komandni pult barokomore

3.4 STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Prikupljeni eksperimentalni podaci su uneti u kompjutersku bazu podataka, a potom su obrađeni metodama deskriptivne statistike uz korišćenje SPSS-20 IBM statističkog softvera za Windows. Za ispitivanje normalnosti raspodele obeležja korišćeni su testovi: Kolmogorov – Smirnov i Shapiro-Wilk [13]. Za poređenje eksperimentalne i kontrolne grupe korišćen je Mann-Whitney U test [51]. Za poređenje kroz različite vremenske periode (početak i kraj terapije) rađen je Wilcoxon-ov test ranga. Razlika u kompariranim podacima smatrala se statistički značajnom ukoliko je verovatnoća nulte hipoteze manja od 5% ($p < 0.05$). Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

4.0 REZULTATI

Za obradu rezultata ove studije korišćen je SPSSS statistički program.

U studiji je korišćen materijal za eksperimentalnu grupu(62 pacijenta) iz Specijalne bolnice za hiperbaričnu medicinu Holywell Neopren, a za kontrolnu grupu (36 pacijenata) iz KBC “Zvezdara”. Svi bolesnici su imali diabetes mellitus (DM) sa izraženim znacima dijabetičnog stopala i Wagner klasifikacijom od II - IV stadijuma. Kriterijumu za ulazak u studiju su bili $ABI < 0,60$, MSCT angiografiju, ili arteriografiju donjih ekstremiteta, čime je utvrđeno da nisu za hiruršku ili endovaskularnu revaskularizaciju. Kontrolna grupa je formirana od pacijenta, koji su imali kontraindikaciju za terapiju hiperbaričnim kiseonikom (HBOT).

4.1 Statistička obrada upoređivanih rezultata- tabele i grafikoni

Upoređujući ove dve grupe po starosti, polu, trajanju DM, tipa DM i drugih komplikacija DM- a su statističkom obradom pokazali da ne postoji značajna razlika između grupa (Tabela 1)

Tabela 1. Uporedna analiza opštih nalaza u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi.

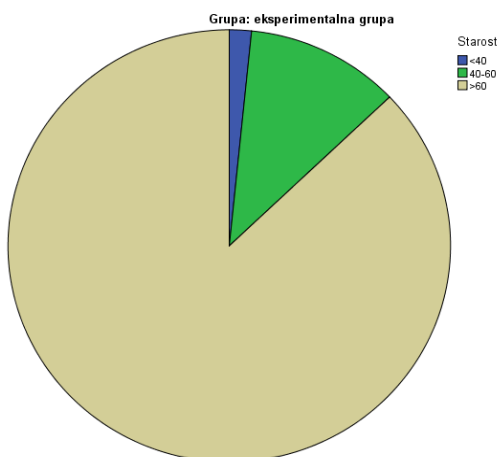
	Starost	Pol	DM trajanje (godina)	DM terapija	DM druge komplikacije
Mann-Whitney U	981.500	968.000	980.000	1039.000	1100.500
Wilcoxon W	1647.500	1634.000	2933.000	2992.000	1766.500
Z	-1.508	-1.366	-1.089	-.602	-.125
Asymp. Sig. (2-tailed)	.131	.172	.276	.547	.901

Na tabeli 2 i grafikonima 1a i 1b prikazana je starosna struktura pacijenata u obe grupe i utvrđeno je da je najveći broj bolesnika bio u grupi preko 60godina (eksperimentalna 87,1 % i kontrolna 75,0%).

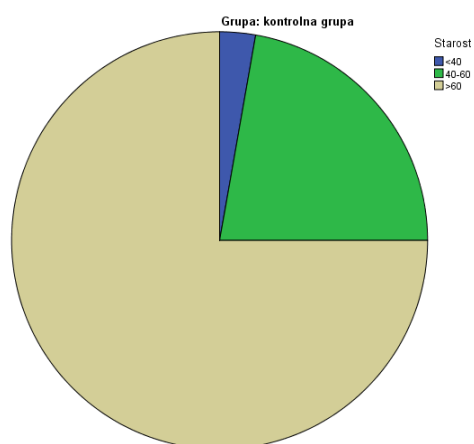
Tabela 2. Starosna struktura po grupama

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid <40	1	1.6	1.6	1.6
	40-60	7	11.3	11.3	12.9
	>60	54	87.1	87.1	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid <40	1	2.8	2.8	2.8
	40-60	8	22.2	22.2	25.0
	>60	27	75.0	75.0	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 1a



Grafikon 1b

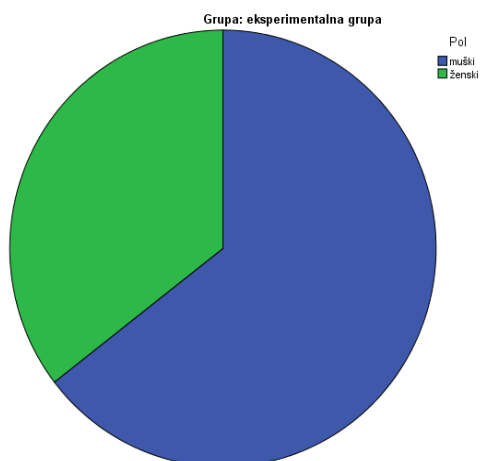


U tabeli 3, grafikonima 2a i 2b prikazana je zastupljenost polova po grupama. U eksperimentalnoj grupi bilo je 64,5% muškog pola, a u kontrolnoj 77,8% .

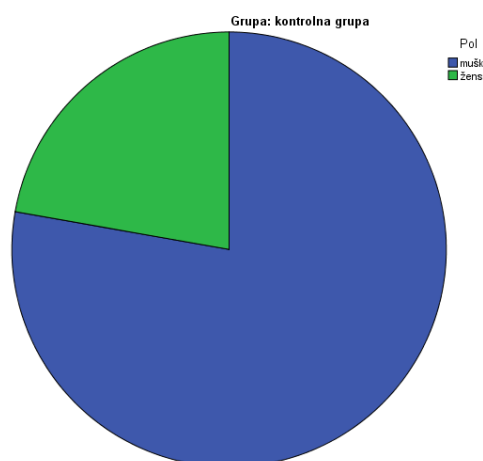
Tabela 3. Polna zastupljenost pacijenata po grupama.

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid muški	40	64.5	64.5	64.5
	ženski	22	35.5	35.5	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid muški	28	77.8	77.8	77.8
	ženski	8	22.2	22.2	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 2a



Grafikon 2b

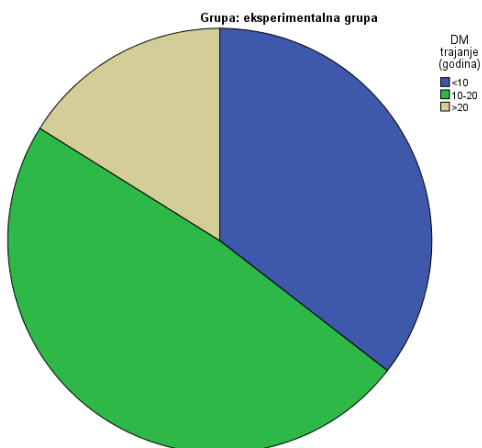


U tabeli 4, grafikonima 3a i 3b, pokazana je dužina trajanja DM i utvrđeno da je najveći broj bolesnika u obe grupe imao trajanje DM između 10-20 godina (eksperimentalna 48,4% i kontrolna 47,2).

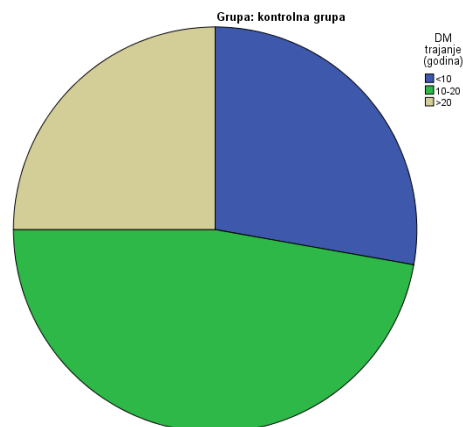
Tabela 4. Trajanje dijabetesa po grupama (godina)

Grupa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid	<10	22	35.5	35.5	35.5
		10-20	30	48.4	48.4	83.9
		>20	10	16.1	16.1	100.0
		Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid	<10	10	27.8	27.8	27.8
		10-20	17	47.2	47.2	75.0
		>20	9	25.0	25.0	100.0
		Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 3a



Grafikon 3b

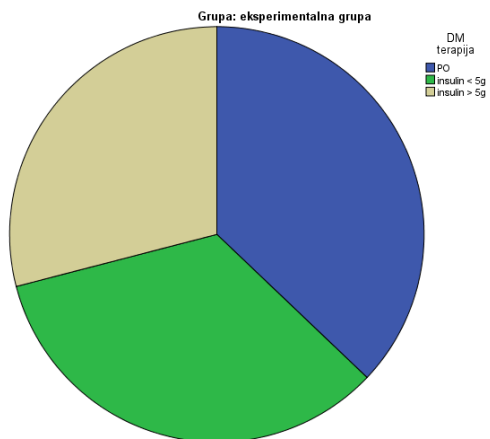


U odnosu na terapiju DM, 37,1% pacijenata eksperimentalne grupe uzimao je per os terapiju a u kontrolnoj 36,1% što je statistički beznačajno.

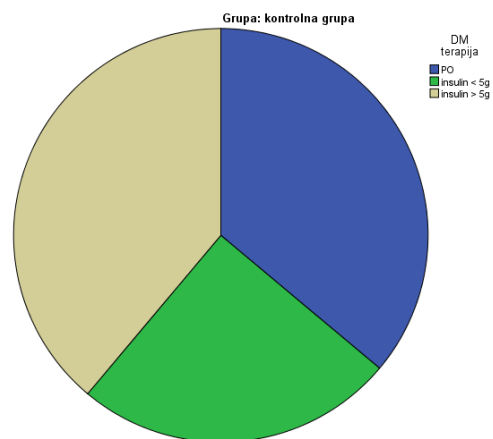
Tabela 5. Podela pacijenata u odnosu na vrstu terapije (per os /insulin manje od 5 i više od 5 g)

Grupa	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid PO	23	37.1	37.1
	insulin < 5g	21	33.9	71.0
	insulin > 5g	18	29.0	100.0
	Total	62	100.0	100.0
kontrolna grupa	Valid PO	13	36.1	36.1
	insulin < 5g	9	25.0	61.1
	insulin > 5g	14	38.9	100.0
	Total	36	100.0	100.0

Grafikon 4a



Grafikon 4b

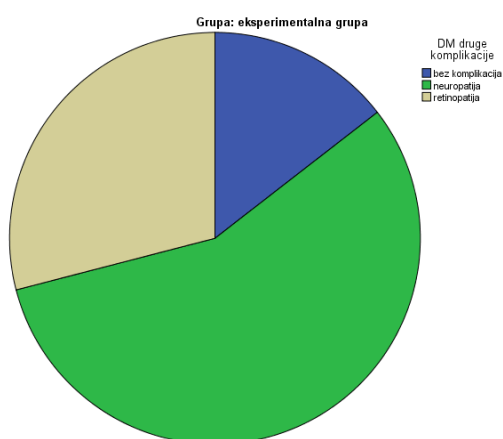


U obe grupe bez opštih komplikacija DM bilo je po 9 bolesnika, a najčešća komplikacija neuropatija bila je u eksperimentalnoj grupi u 56,5% i 38,9% u kontrolnoj grupi. Statističkom obradom pokazano je da ne postoji značajna razika u komplikacijama po grupama.

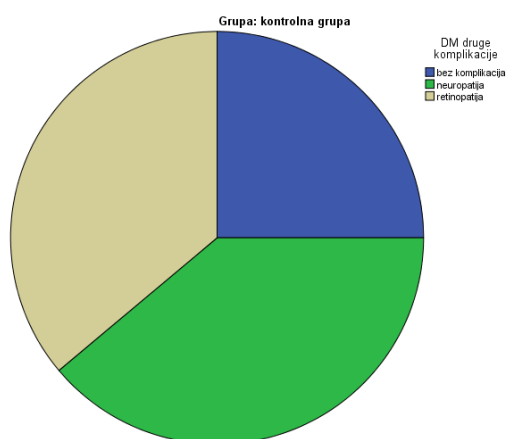
Tabela 6. Komplikacije DM po grupama

Grupa	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulativ Percent
eksperimentalna grupa	Valid bez komplikacija	9	14.5	14.5
	neuropatija	35	56.5	71.0
	retinopatija	18	29.0	100.0
	Total	62	100.0	100.0
kontrolna grupa	Valid bez komplikacija	9	25.0	25.0
	neuropatija	14	38.9	63.9
	retinopatija	13	36.1	100.0
	Total	36	100.0	100.0

Grafikon 5a



Grafikon 5b



Statističkom obradom upoređivano je trajanje hipertenzije, zastupljenost pušača, gojaznost i koronarna bolest i utvrđeno da nema statistički značajne razlike po grupama (tabela 7)

Tabela 7. Statistički test

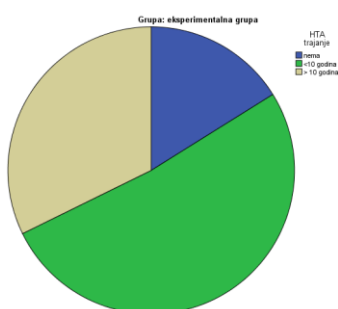
	HTA trajanje	Pusac	Gojaznost	Koronarna bolest
Mann-Whitney U	1054.000	1022.000	1002.000	1077.000
Wilcoxon W	1720.000	1688.000	1668.000	3030.000
Z	-.499	-.864	-.991	-.334
Asymp. Sig. (2-tailed)	.618	.388	.322	.738

Poređenjem dužine trajanja povišenog krvnog pritiska, utvrđeno je da je najveća učestalost u obe grupe bila manja od 10 godina (51,6% u eksperimentalnoj i 47,2% u kontrolnoj- tabela 8, grafikoni 6a i 6b).

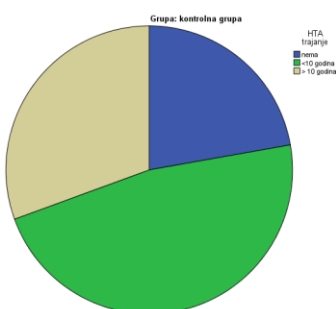
Tabela 8. HTA trajanje (bez HTA ,trajanje HTA do 10 g i preko 10 g

Grupa	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid nema	10	16.1	16.1
	<10 godina	32	51.6	67.7
	> 10 godina	20	32.3	100.0
	Total	62	100.0	100.0
kontrolna grupa	Valid nema	8	22.2	22.2
	<10 godina	17	47.2	69.4
	> 10 godina	11	30.6	100.0
	Total	36	100.0	100.0

Grafikon 6a



Grafikon 6b

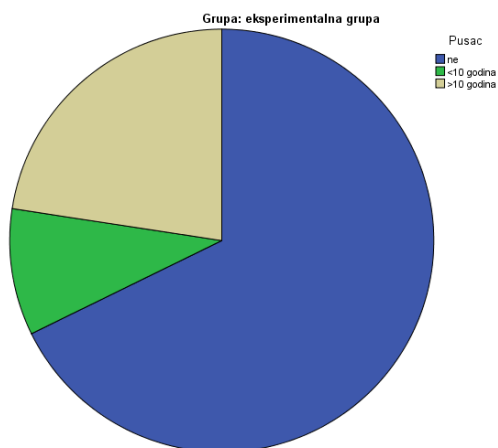


Najveći broj pacijenata u obe grupe su bili nepušači (67,7% u eksperimentalnoj i 75,0% u kontrolnoj - tabela 9, grafikoni 7a i 7b).

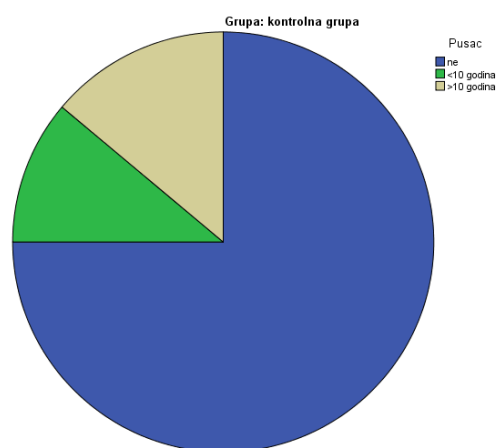
Tabela 9. Zastupljenost pušača po grupama i pušački staž do 10 g. i preko 10g

Grupa	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid ne	42	67.7	67.7
	<10 godina	6	9.7	77.4
	>10 godina	14	22.6	100.0
	Total	62	100.0	100.0
kontrolna grupa	Valid ne	27	75.0	75.0
	<10 godina	4	11.1	86.1
	>10 godina	5	13.9	100.0
	Total	36	100.0	100.0

Grafikon 7a



Grafikon 7b

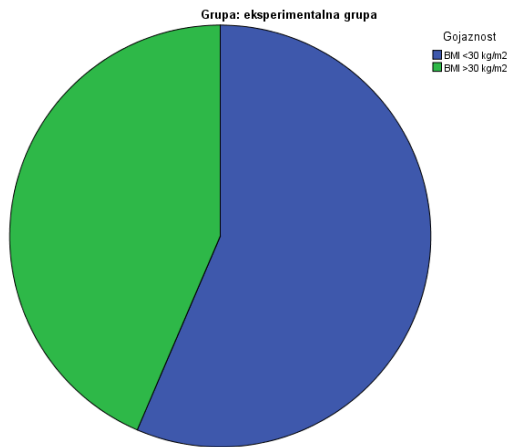


Vrednosti BMI manja od 30kg/m² bila je učestalija u obe grupe (56,5% u eksperimentalnoj i 66,7% u kontrolnoj-tabela 10, grafikoni 8a i 8b).

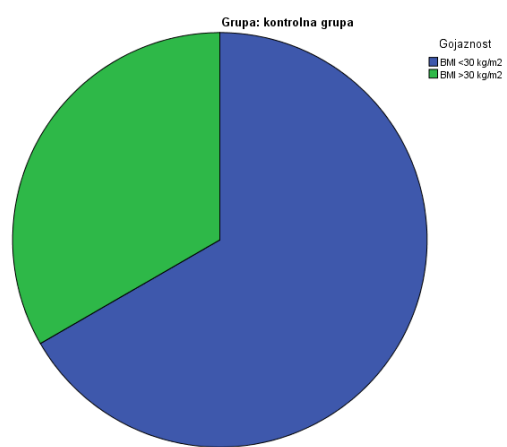
Tabela 10. Vrednosti BMI kao parametar gojaznosti po grupama

Grupa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid	BMI <30 kg/m ²	35	56.5	56.5	56.5
		BMI >30 kg/m ²	27	43.5	43.5	100.0
		Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid	BMI <30 kg/m ²	24	66.7	66.7	66.7
		BMI >30 kg/m ²	12	33.3	33.3	100.0
		Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 8a



Grafikon 8b

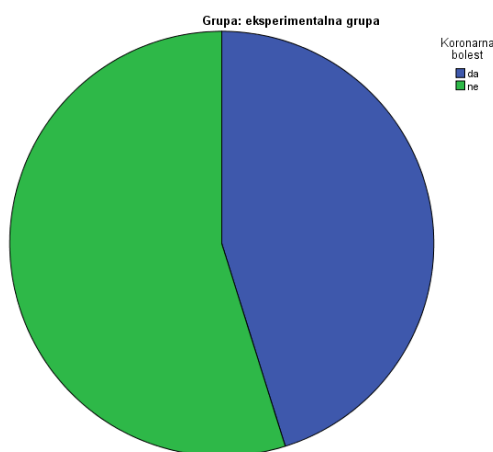


Koronarnu bolest su imala 45,2% bolesnika u eksperimentalnoj i 41,7% bolesnika u kontrolnoj grupi (Tabela 11, grafikoni 9a i 9b).

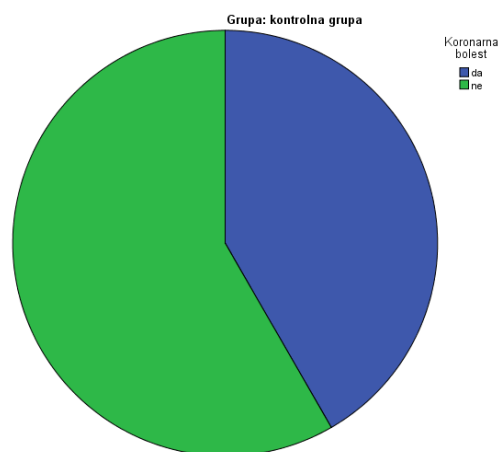
Tabela 11. Koronarna bolest

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid da	28	45.2	45.2	45.2
	ne	34	54.8	54.8	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid da	15	41.7	41.7	41.7
	ne	21	58.3	58.3	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 9a



Grafikon 9b



Poređenjem učestalosti povišenih vrednosti lipida, holesterola i triglecirida, statističkom obradom je pokazano da postoji razlika po grupama i to za hipelipidemiju značajna razlika ($P=0,005$) – tabela: 12,13,14,15, grafikoni: 10a,10b,11a,11b,12a i 12b.

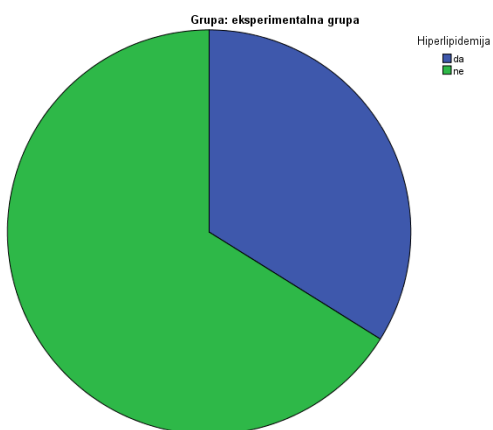
Tabela 12. Statistički test-lipidni status

	Hiperlipidemija	Hiperholesterolemija	Hipertrigliceridemija
Mann-Whitney U	831.000	908.000	931.000
Wilcoxon W	2784.000	2861.000	2884.000
Z	-2.820	-2.337	-2.320
Asymp. Sig. (2-tailed)	.005	.019	.020

Tabela 13. Visina laboratorijskih vrednosti lipida po grupama

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid da	21	33.9	33.9	33.9
	ne	41	66.1	66.1	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid da	3	8.3	8.3	8.3
	ne	33	91.7	91.7	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 10a



Grafikon 10b

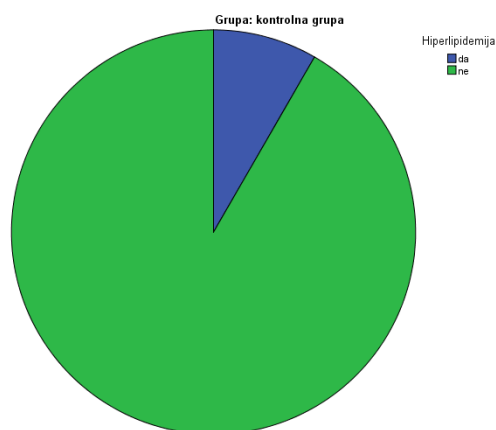
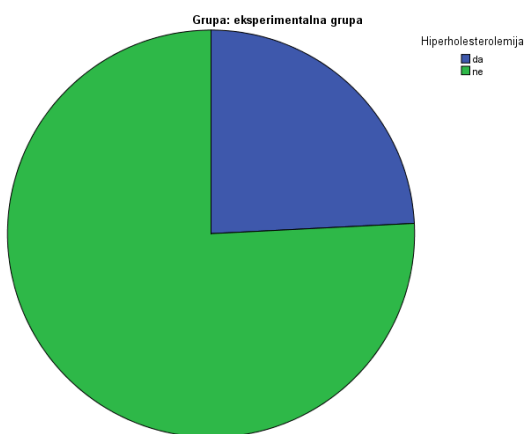


Tabela 14. Laboratorijske vrednosti holesterola po gupama

Grupa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid	da	15	24.2	24.2	24.2
		ne	47	75.8	75.8	100.0
		Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid	da	2	5.6	5.6	5.6
		ne	34	94.4	94.4	100.0
		Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 11a



Grafikon 11b

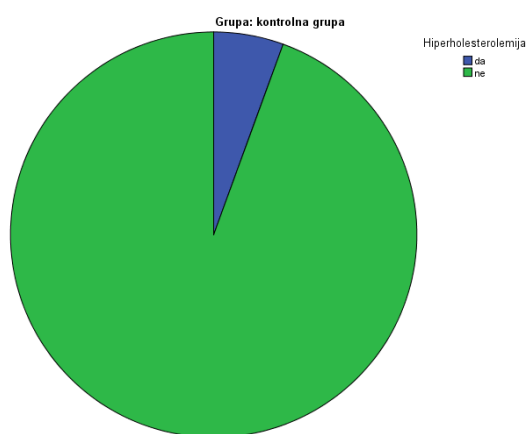
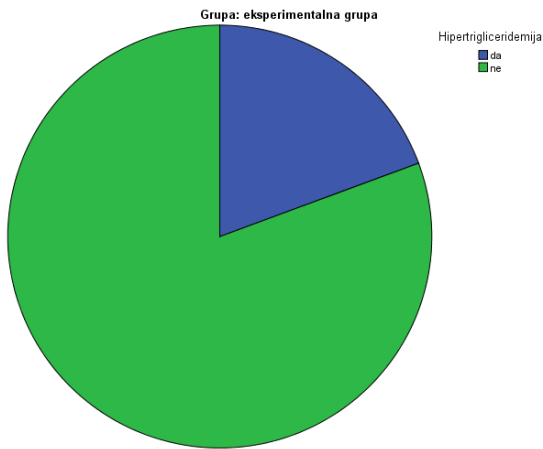


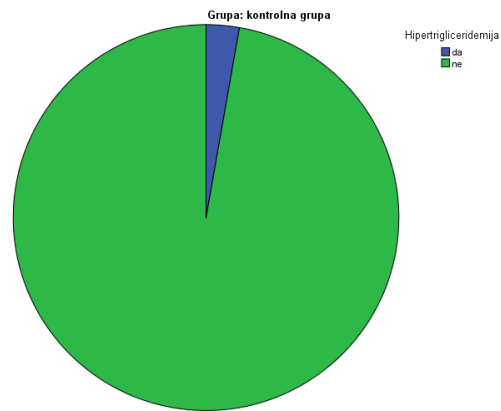
Tabela 15. Laboratorijske vrednosti triglicerida po grupama

Grupa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid	da	12	19.4	19.4	19.4
		ne	50	80.6	80.6	100.0
		Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid	da	1	2.8	2.8	2.8
		ne	35	97.2	97.2	100.0
		Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 12a



Grafikon 12 b



Poređenjem grupa po vremenu trajanja rane i lokalizaciji rane statističkom obradom je pokazano da ne postoji razlika – tabela 16.

Tabela 16. Statistički test-dužina trajanja rane i lokalizacija

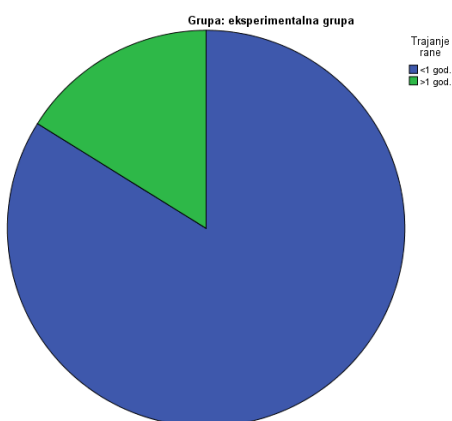
	Trajanje rane	Lokalizacija rane
Mann-Whitney U	998.000	1074.000
Wilcoxon W	1664.000	3027.000
Z	-1.531	-.317
Asymp. Sig. (2-tailed)	.126	.752

U obe grupe najveći broj pacijenata je imao trajanje rane manje od jedne godine – tabela 17, grafikoni: 13a i 13b.

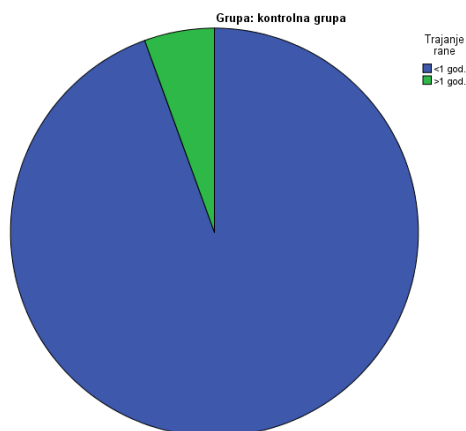
Tabela 17. Trajanje rane pre započetog lečenja po grupama

Grupa	Trajanje rane	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid <1 god.	52	83.9	83.9
	>1 god.	10	16.1	100.0
	Total	62	100.0	100.0
kontrolna grupa	Valid <1 god.	34	94.4	94.4
	>1 god.	2	5.6	100.0
	Total	36	100.0	100.0

Grafikon 13a



Grafikon 13b

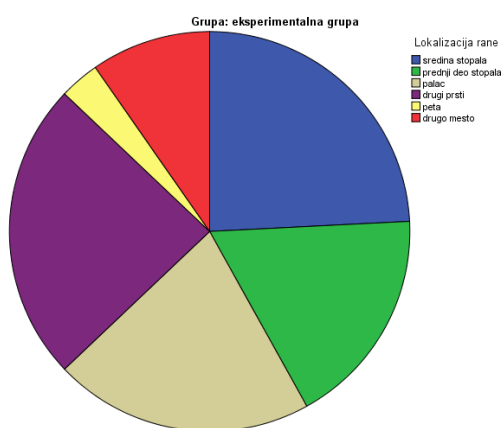


Po lokalizaciji rane, najveća učestalost je bila na prstima stopala, a najmanja na peti, u obe grupe – tabela 18, grafikoni: 14a i 14b.

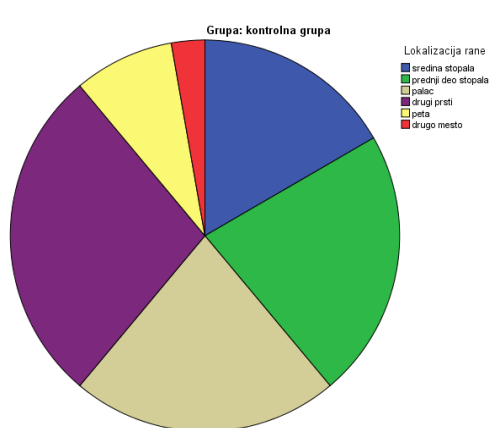
Tabela 18. Lokalizacija rane na stopalu po grupama

Grupa	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid sredina stopala	15	24.2	24.2
	prednji deo stopala	11	17.7	41.9
	palac	13	21.0	62.9
	drugi prsti	15	24.2	87.1
	peta	2	3.2	90.3
	drugo mesto	6	9.7	100.0
	Total	62	100.0	100.0
kontrolna grupa	Valid sredina stopala	6	16.7	16.7
	prednji deo stopala	8	22.2	38.9
	palac	8	22.2	61.1
	drugi prsti	10	27.8	88.9
	peta	3	8.3	97.2
	drugo mesto	1	2.8	100.0
	Total	36	100.0	100.0

Grafikon 14a



Grafikon 14b



Statističkim testiranjem manifestne infekcije, eksudacije, prisustvu granulacionog tkiva i osteomijelitisa, utvrđeno je da postoji statistička značajnost samo za granulaciono tkivo, koje je više zastupljeno u eksperimentalnoj grupi – tabela: 19,20,21,22,23 i grafikoni: 15a,15b,16a,16b,17a,17b,18a i 18b.

Tabela 19: Statistički test -infekcija

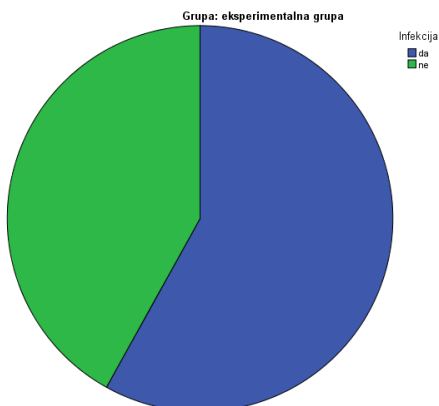
	Infekcija	Eksudat	Granulaciono tkivo	Osteomijelitis
Mann-Whitney U	1051.000	1026.000	878.000	988.000
Wilcoxon W	1717.000	2979.000	2831.000	1654.000
Z	-.565	-.770	-2.113	-1.171
Asymp. Sig. (2-tailed)	.572	.441	.035	.242

Infekcija u eksperimentalnoj grupi je bila zastupljena u 58,1%, a u kontrolnoj u 63,9%- tabela 20, grafikoni: 15a i 15b.

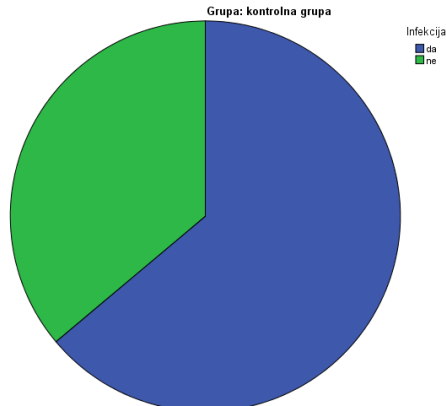
Tabela 20. Zastupljenost manifestne infekcije u rani po grupama

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid da	36	58.1	58.1	58.1
	ne	26	41.9	41.9	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid da	23	63.9	63.9	63.9
	ne	13	36.1	36.1	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 15a



Grafikon 15b

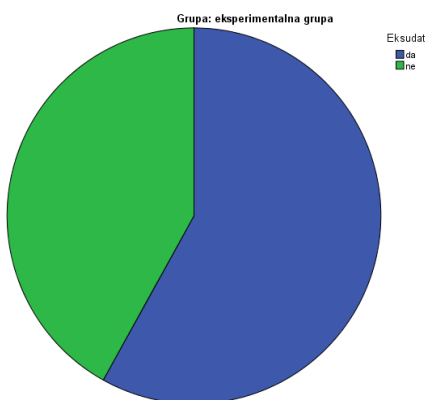


Značajnija eksudacija je bila prisutna u približno polovine pacijenata u obe grupe- tabela 21, grafikoni: 16a i 16b.

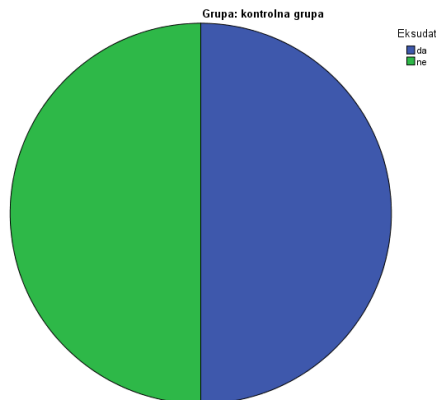
Tabela 21 Eksudacija rane po grupama.

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid da	36	58.1	58.1	58.1
	ne	26	41.9	41.9	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid da	18	50.0	50.0	50.0
	ne	18	50.0	50.0	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 16a



Grafikon 16b

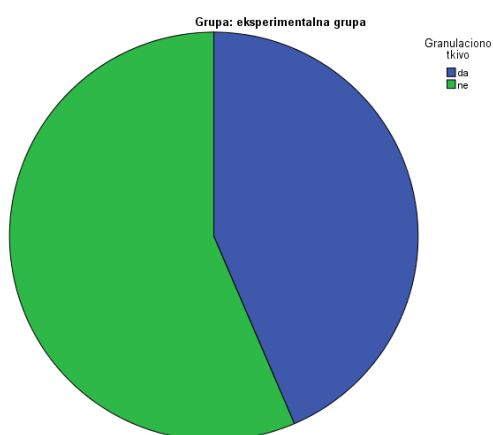


Granulaciono tkivo, kao znak zarastanja rane je bilo više zastupljeno u eksperimentalnoj grupi (43,5%) lečenih i HBO th u odnosu na kontrolnu grupu(22.2%), što je statistički značajno – tabela 22, grafikoni: 17a i 17b.

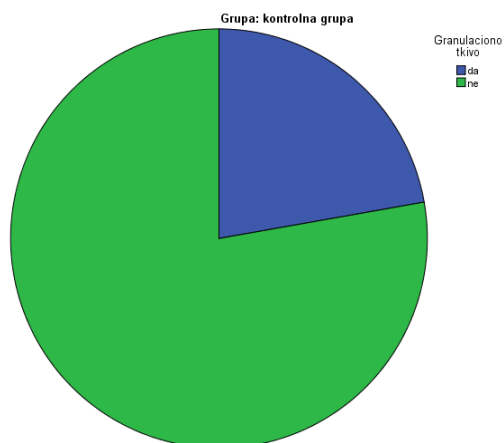
Tabela 22. Zastupljenost granulacionog tkiva kao znaka zarastanja.

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid da	27	43.5	43.5	43.5
	ne	35	56.5	56.5	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid da	8	22.2	22.2	22.2
	ne	28	77.8	77.8	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 17a



Grafikon 17b

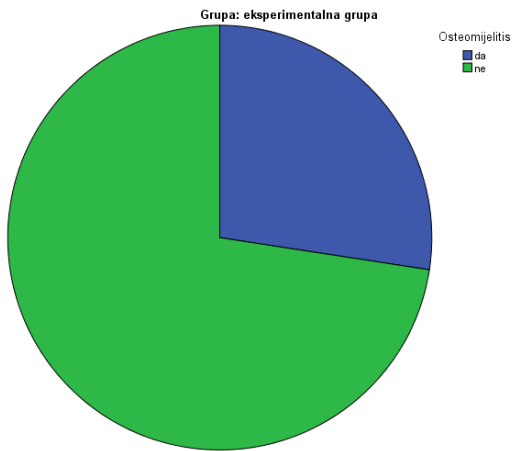


Zastupljenost osteomijelitisa kao znaka zahvatanja kostiju infekcijom i nekrobiotičkim procesom bila je bez statističke razlike u obe grupe – tabela 23, grafikoni: 18a i 18b.

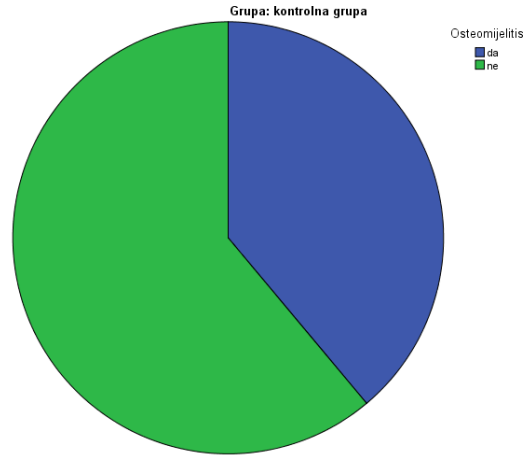
Tabela 23. Prisustvo osteomijelitisa kao znaka zahvatanja dubljih slojeva rane

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid da	17	27.4	27.4	27.4
	ne	45	72.6	72.6	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid da	14	38.9	38.9	38.9
	ne	22	61.1	61.1	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 18a



Grafikon 18b



Ocena statusa rane po primenjenoj terapiji (pogoršanje, nepromenjena, poboljšanje) statističkom obradom je pokazano da postoji statistički visoko značajna razlika između grupa ($P=0.000$) u korist eksperimentalne - tabela 24.

Tabela 24. Statistički test – status rane

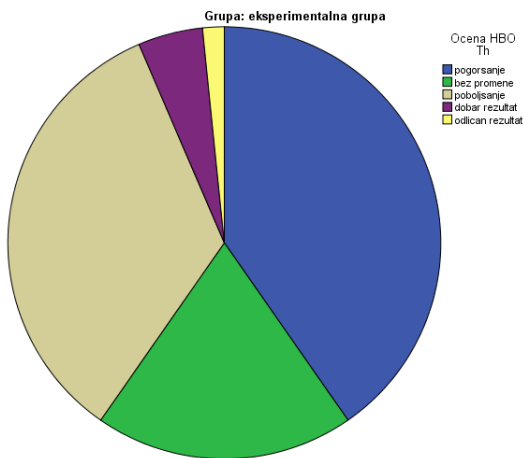
	Ocena statusa lečenja rane
Mann-Whitney U	592.000
Wilcoxon W	1258.000
Z	-4.329
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

U eksperimentalnoj grupi konstantovano je poboljšanje, dobar i odličan rezultat u 40,3%, a u kontrolnoj grupi poboljšanje u 8,3% pacijenata. Bez promene lokalnog nalaza rane bilo je u eksperimentalnoj grupi u 19,4%, a u kontrolnoj kod 5,6% pacijenata. Pogoršanje u zarastanju rane bilo je prisutno u 40,3% u eksperimentalnoj, a 86,1% u kontrolnoj grupi – tabela 25, grafikoni 19a i 19b.

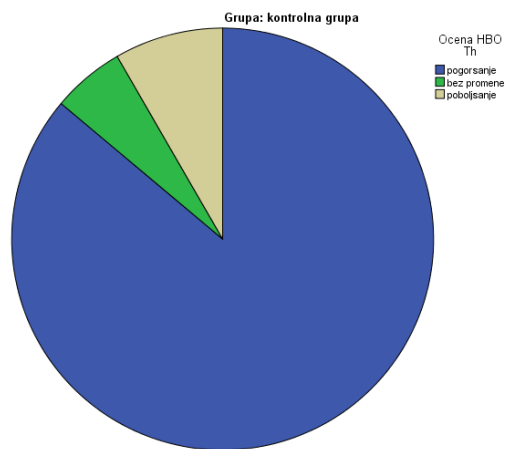
Tabela 25. Ocena statusa rane tokom lečenja

Grupa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid	pogorsanje	25	40.3	40.3	40.3
		bez promene	12	19.4	19.4	59.7
		poboljsanje	21	33.9	33.9	93.5
		dobar rezultat	3	4.8	4.8	98.4
		odlican rezultat	1	1.6	1.6	100.0
		Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid	pogorsanje	31	86.1	86.1	86.1
		bez promene	2	5.6	5.6	91.7
		poboljsanje	3	8.3	8.3	100.0
		Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 19a



Grafikon 19b



Statističkom obradom stadijuma ishemijske bolesti po Fontenu posle terapije, zabeleženo poboljšanje u eksperimentalnoj grupi u odnosu na kontrolnu bilo je visoko signifikantno($P=0,000$)- tabela 26.

Tabela 26. Statistički test –stadijum rane po Fontenu

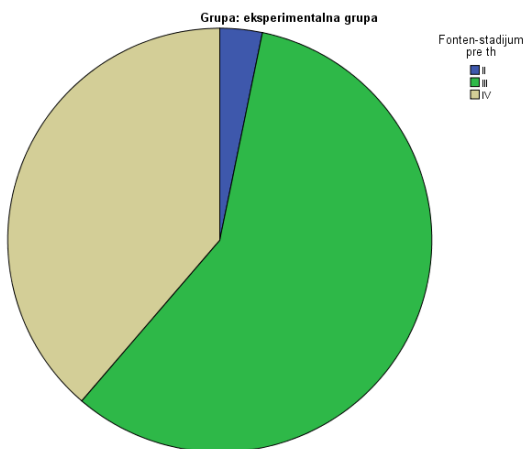
	Fonten-stadijum pre th	Fonten-stadijum posle th
Mann-Whitney U	884.000	544.000
Wilcoxon W	1550.000	2497.000
Z	-1.993	-4.743
Asymp. Sig. (2-tailed)	.046	.000

Najučestaliji stadijum po Fontenu pre započete terapije bio je III, 58,1%, u eksperimentalnoj 66,7%, i u kontrolnoj grupi - tabela 27, grafikoni: 20a i 20b.

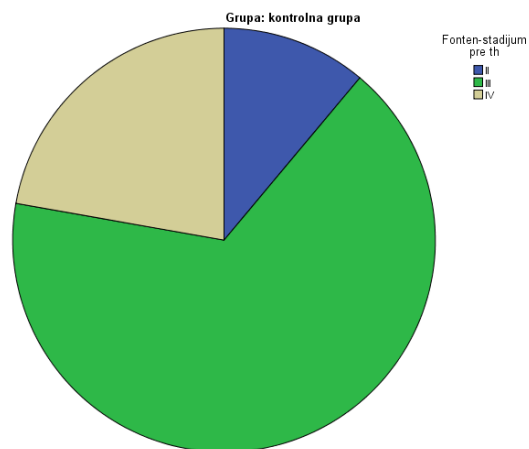
Tabela 27. Stepen ishemije po Fontenu pre terapije

Grupa			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid	II	2	3.2	3.2	3.2
		III	36	58.1	58.1	61.3
		IV	24	38.7	38.7	100.0
		Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid	II	4	11.1	11.1	11.1
		III	24	66.7	66.7	77.8
		IV	8	22.2	22.2	100.0
		Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 20a



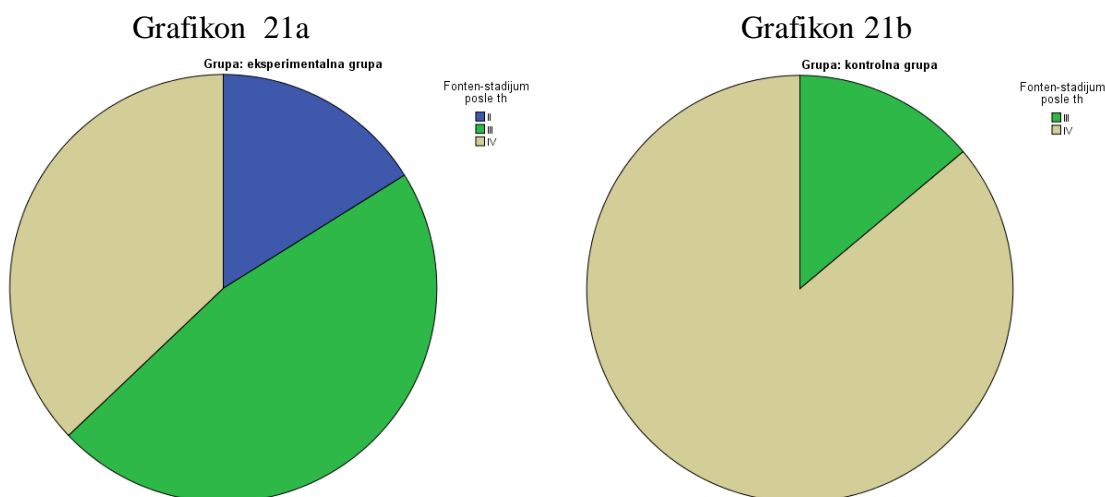
Grafikon 20b



U poređenju stadijuma po Fontenu posle terapije, u eksperimentalnoj grupi III stadijum je smanjen za 11,3%, i iznosio je 46,8%, a povećan je II stadijum za 12,9% (poboljšanje). U kontrolnoj grupi je bilo 11,1% pacijenata u II stadijumu i kod svih je došlo do pogoršanja, a IV stadijum je povećan za 63,9% i iznosio je 86,1% (pogoršanje) - tabela 28, grafikoni: 21a i 21b.

Tabela 28. Stepen ishemičen po Fontenu posle terapije

Grupa	Valid	Fonten-stadijum	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa		II	10	16.1	16.1	16.1
		III	29	46.8	46.8	62.9
		IV	23	37.1	37.1	100.0
		Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa		III	5	13.9	13.9	13.9
		IV	31	86.1	86.1	100.0
		Total	36	100.0	100.0	



Poređenjem statusa rane pre terapije, po Wagner klasifikaciji, statistički je pokazano da između eksperimentalne i kontrolne grupe nije bilo razlike, a da je ona bila statistički visoko značajna ($P=0.000$) posle terapije u korist eksperimentalne grupe - Tabela 29.

Tabela 29. Statistički test- stadijum rane po Wagneru

	Wagner pre th	Wagner posle th
Mann-Whitney U	984.500	616.000
Wilcoxon W	1650.500	2569.000
Z	-1.036	-4.024
Asymp. Sig. (2-tailed)	.300	.000

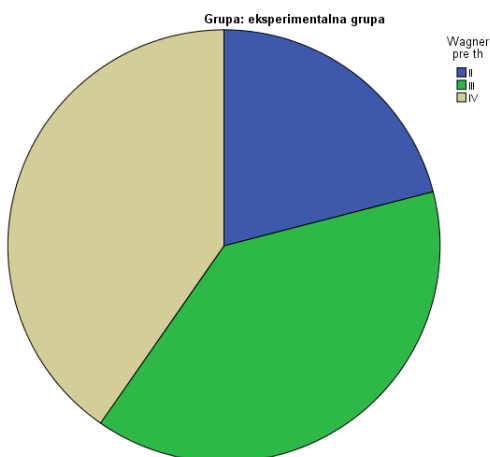
U eksperimentalnoj grupi pre terapije bilo je 40,3% IV stadijuma, 38,7% III stadijuma i 21,0% II stadijuma. Posle terapije, zabeleženo je poboljšanje u svim stadijumima, tako da je 12,9% pacijenata prešlo u I stadijum, III stadijum je smanjen na 29,0%, a IV - smanjen za 4,8%. Kod 2 pacijenta u eksperimentalnoj grupi posle terapije, doslo je do pogoršanja iz IV u V stadijum, po Wagnerovoj klasifikaciji i indikovana je amputacija – tabele 30,31, grafikoni: 22a,22b,23a i 23b.

U kontrolnoj grupi pre terapije bilo je 30.6% IV stadijuma, 41,7% III stadijuma i 27,8% II stadijuma. Posle terapije registrovano je pogoršanje u svim stadijumima, tako da je u IV stadijumu zabeleženo 83,3% pacijenata, a jedan je prešao u V stadijum – tabele: 30,31, grafikoni: 22a,22b,23a i 23b.

Tabela 30. Klasifikacija rane po Wagneru pre terapije

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid II	13	21.0	21.0	21.0
	III	24	38.7	38.7	59.7
	IV	25	40.3	40.3	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid II	10	27.8	27.8	27.8
	III	15	41.7	41.7	69.4
	IV	11	30.6	30.6	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 22a



Grafikon 22b

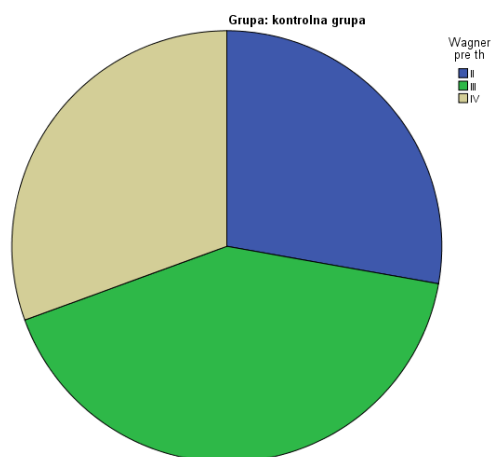
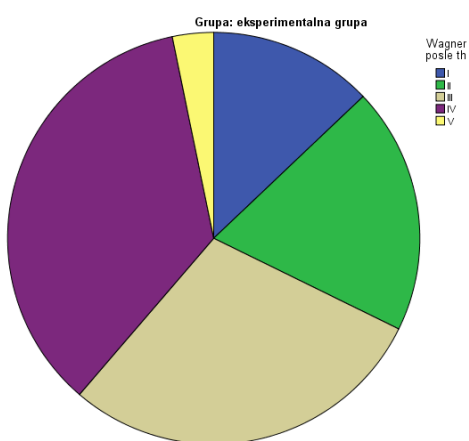


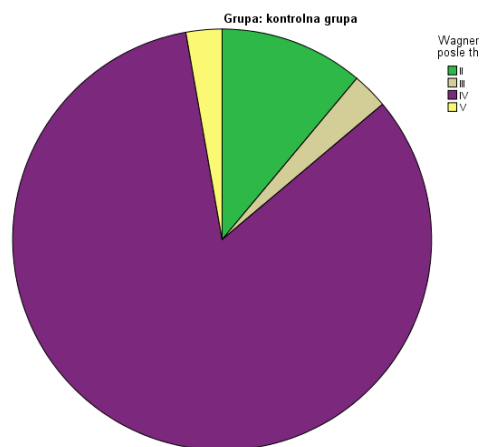
Tabela 31. Klasifikacija rane po Wagneru posle terapije

Grupa		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
eksperimentalna grupa	Valid I	8	12.9	12.9	12.9
	II	12	19.4	19.4	32.3
	III	18	29.0	29.0	61.3
	IV	22	35.5	35.5	96.8
	V	2	3.2	3.2	100.0
	Total	62	100.0	100.0	
kontrolna grupa	Valid II	4	11.1	11.1	11.1
	III	1	2.8	2.8	13.9
	IV	30	83.3	83.3	97.2
	V	1	2.8	2.8	100.0
	Total	36	100.0	100.0	

Grafikon 23a



Grafikon 23b



U eksperimentalnoj grupi, 19 pacijenata je posle terapije imalo manji stepen lezije po Wagnerovoj klasifikaciji (poboljšanje), 15 nepromenjen, a 28 veći stepen (pogoršanje)- tabela 32.

Pokazano je da postoji poboljšanje u eksperimentalnoj grupi posle terapije, ali statistički nije značajno - tabela 33.

Tabela 32 Statistički test 1- Wagner stadijum u eksperimentalnoj grupi

Grupa		N	Mean Rank	Sum of Ranks
eksperimentalna grupa	Wagner posle th - Wagner pre th			
	Negative Ranks	19 ^a	20.24	384.50
	Positive Ranks	15 ^b	14.03	210.50
	Ties	28 ^c		
	Total	62		

a. Wagner posle th < Wagner pre th

b. Wagner posle th > Wagner pre th

c. Wagner posle th = Wagner pre th

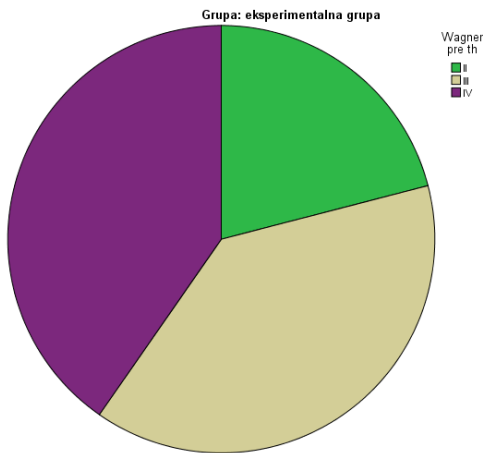
Tabela 33. Statistički test 2 – Wagner stadijum u eksperimentalnoj grupi

Grupa	Wagner posle th - Wagner pre th
eksperimentalna grupa Z	-1.565 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.118

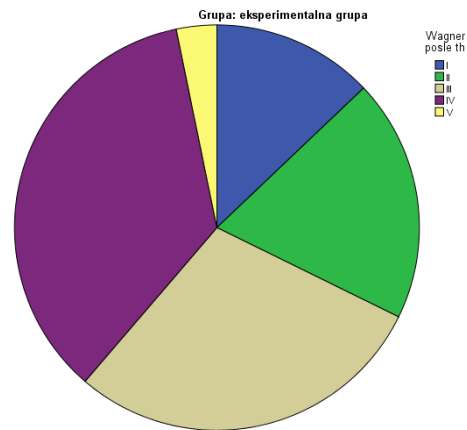
a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Grafikon 24a



Grafikon 24b



U kontrolnoj grupi, 1 pacijent je posle terapije imao manji stepen lezije po Wagnerovoj klasifikaciji (poboljšanje), 14 nepromenjen, a 21 veći stepen (pogoršanje) - tabela 34. Statističkom obradom podataka je pokazano da postoji visoko statistička značajna razlika ($P=0.000$) u stepenima Wagnerove klasifikacije lezija (pogoršanje), u kontrolnoj grupi pre i posle terapije - tabela 35.

Tabela 34. Statistički test 3- Wagner stadijum u kontrolnoj grupi

Grupa	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kontrolna grupa Wagner posle th - Wagner pre th	Negative Ranks	1 ^a	18.00
	Positive Ranks	21 ^b	11.19
	Ties	14 ^c	235.00
	Total	36	

a. Wagner posle th < Wagner pre th;

b. Wagner posle th > Wagner pre th

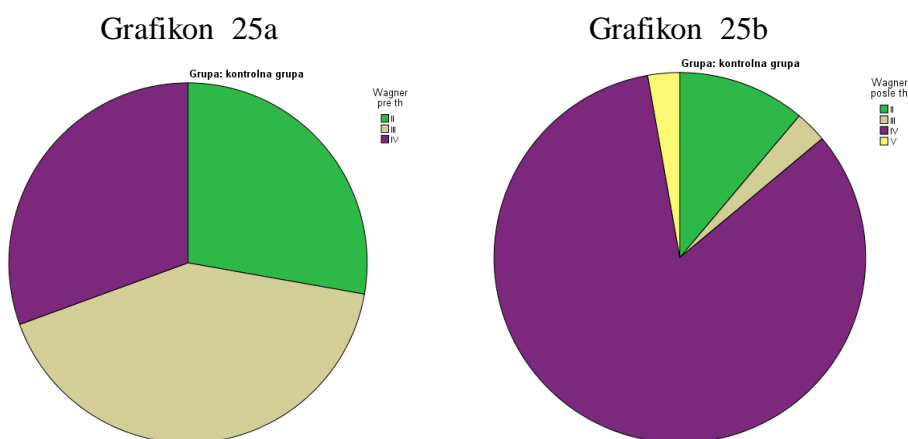
c. Wagner posle th = Wagner pre th

Tabela 35. Statistički test 4- Wagner stadijum u kontrolnoj grupi

Grupa	Wagner posle th - Wagner pre th
kontrolna grupa Z	-3.641 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.



U poređenju grupa prema dimenzijama rane (dužina, širina i dubina) pre terapije, statističkom obradom utvrđeno je da nema razlike između grupa – tabele: 36 i 37.

Tabela 36. Dimenzije rane pre terapije

	Grupa	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Dužina rane pre th	eksperimentalna grupa	62	47.65	2954.00
	kontrolna grupa	36	52.69	1897.00
	Total	98		
Širina rane pre th	eksperimentalna grupa	62	50.85	3153.00
	kontrolna grupa	36	47.17	1698.00
	Total	98		
Dubina rane pre th	eksperimentalna grupa	62	46.14	2860.50
	kontrolna grupa	36	55.29	1990.50
	Total	98		

Tabela 37. Statistički test –dimenzije rane pre terapije

	Dužina rane pre th	Širina rane pre th	Dubina rane pre th
Mann-Whitney U	1001.000	1032.000	907.500
Wilcoxon W	2954.000	1698.000	2860.500
Z	-.882	-.627	-1.604
Asymp. Sig. (2-tailed)	.378	.531	.109

a. Grouping Variable: Grupa

Poređenje grupa posle terapije prema dimenzijama rane (dužina, širina i dubina), statističkom obradom je utvrđeno da postoji statistički visoko značajna razlika ($P=0.000$) u svim merenim dimenzijama rane između grupa. U eksperimentalnoj grupi dimenzije rane su značajno smanjene nego u kontrolnoj grupi – tabele: 38 i 39.

Tabela 38. Dimenzije rane posle terapije

	Grupa	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Dužina rane posle th	eksperimentalna grupa	62	39.79	2467.00
	kontrolna grupa	36	66.22	2384.00
	Total	98		
Širina rane posle th	eksperimentalna grupa	62	40.98	2540.50
	kontrolna grupa	36	64.18	2310.50
	Total	98		
Dubina rane posle th	eksperimentalna grupa	62	35.93	2227.50
	kontrolna grupa	35	72.16	2525.50
	Total	97		

Tabela 39. Statistički test –dimenzije rane posle terapije

	Dužina rane posle th	Širina rane posle th	Dubina rane posle th
Mann-Whitney U	514.000	587.500	274.500
Wilcoxon W	2467.000	2540.500	2227.500
Z	-4.463	-3.915	-6.155
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000

Preduslov za bolje efekte HBO terapije imaju pacijenti kojima se u toku terapije konstatuje povećanje PtcO₂. To je utvrđeno kod 36 pacijenata u 12 minuta, 34 pacijenta u 35. minutu (u sredini terapije) i 32 pacijenta u 60. minutu (na kraju terapije), ali to nije pokazalo statističku značajnost – tabele: 41 i 43. Dovoljno je merenje PtcO₂ samo u 60. minutu tretmana HBO terapije. Izračunavanjem regionalnog perfuzionog indeksa RPI (odnos pedalnog PtcO₂/toraklani PtcO₂), utvrđeno je da su indeksi pokazali visoku statističku značajnost – tabela 41 i 43.

Tabela 40. Transkutani parcijalni pritisak kiseonika (PtcO₂) i Regionalni perfuzioni index (RPI) u 12.min. početak i kraj terapije.

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
PtcO ₂ (kraj), 12 P - PtcO ₂ (0 dan), 12 P	Negative Ranks	21 ^a	28,21	592,50
	Positive Ranks	36 ^b	29,46	1060,50
	Ties	5 ^c		
	Total	62		
PtcO ₂ (kraj), 12 index - PtcO ₂ (0 dan), 12 index	Negative Ranks	22 ^d	20,66	454,50
	Positive Ranks	37 ^e	35,55	1315,50
	Ties	3 ^f		
	Total	62		

- a. PtcO₂ (kraj), 12 P < PtcO₂ (0 dan), 12 P
- b. PtcO₂ (kraj), 12 P > PtcO₂ (0 dan), 12 P
- c. PtcO₂ (0 dan), 12 P = PtcO₂ (kraj), 12 P
- d. PtcO₂ (kraj), 12 index < PtcO₂ (0 dan), 12 index
- e. PtcO₂ (kraj), 12 index > PtcO₂ (0 dan), 12 index
- f. PtcO₂ (0 dan), 12 index = PtcO₂ (kraj), 12 index

Tabela 41. statistički test- PtcO₂ i RPI u 12min, početak i kraj terapije

Test Statistics^b

	PtcO ₂ (kraj), 12 P - PtcO ₂ (0 dan), 12 P	PtcO ₂ (kraj), 12 index - PtcO ₂ (0 dan), 12 index
Z	-1,859 ^a	-3,250 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,063	,001

- a. Based on negative ranks.
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Tabela 42. Transkutani parcijalni pritisak kiseonika na početku th , 35.min. i 60.min.
Regionalni perfuzioni index(RPI) u 35. i 60. minutu

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
PtcO2 (kraj), 35 P - PtcO2 (0 dan), 35 P	Negative Ranks	26 ^a	25.48	662.50
	Positive Ranks	34 ^b	34.34	1167.50
	Ties	2 ^c		
	Total	62		
PtcO2 (kraj), 60 P - PtcO2 (0 dan), 60 P	Negative Ranks	27 ^d	23.35	630.50
	Positive Ranks	32 ^e	35.61	1139.50
	Ties	3 ^f		
	Total	62		
PtcO2 (kraj), 35 index - PtcO2 (0 dan), 35 index	Negative Ranks	21 ^g	22.31	468.50
	Positive Ranks	37 ^h	33.58	1242.50
	Ties	4 ⁱ		
	Total	62		
PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index	Negative Ranks	23 ^j	23.59	542.50
	Positive Ranks	39 ^k	36.17	1410.50
	Ties	0 ^l		
	Total	62		

- a. PtcO2 (kraj), 35 P < PtcO2 (0 dan), 35 P
 b. PtcO2 (kraj), 35 P > PtcO2 (0 dan), 35 P
 c. PtcO2 (kraj), 35 P = PtcO2 (0 dan), 35 P
 d. PtcO2 (kraj), 60 P < PtcO2 (0 dan), 60 P
 e. PtcO2 (kraj), 60 P > PtcO2 (0 dan), 60 P
 f. PtcO2 (kraj), 60 P = PtcO2 (0 dan), 60 P

- g. PtcO2 (kraj), 35 index < PtcO2 (0 dan), 35 index
 h. PtcO2 (kraj), 35 index > PtcO2 (0 dan), 35 index
 i. PtcO2 (kraj), 35 index = PtcO2 (0 dan), 35 index
 j. PtcO2 (kraj), 60 index < PtcO2 (0 dan), 60 index
 k. PtcO2 (kraj), 60 index > PtcO2 (0 dan), 60 index
 l. PtcO2 (kraj), 60 index = PtcO2 (0 dan), 60 index

Tabela 43. Statistički test značajnosti–PtcO2 na početku th , 35.min i 60.min.
RPI u 35. i 60. minutu

	PtcO2 (kraj), 35 P - PtcO2 (0 dan), 35 P	PtcO2 (kraj), 60 P - PtcO2 (0 dan), 60 P	PtcO2 (kraj), 35 index - PtcO2 (0 dan), 35 index	PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index
Z	-1.859 ^b	-1.921 ^b	-2.997 ^b	-3.043 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.063	.055	.003	.002

- a. Wilcoxon Signed Ranks Test
 b. Based on negative ranks.

Tabela 44. Prikaz vrednosti PtcO2 i RPI u 12min početka i 60 min kraja terapije

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
PtcO2 (kraj), 60 P - PtcO2 (0 dan), 12 P	Negative Ranks	12 ^a	15,67	188,00
	Positive Ranks	50 ^b	35,30	1765,00
	Ties	0 ^c		
	Total	62		
PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 12 index	Negative Ranks	17 ^d	22,65	385,00
	Positive Ranks	45 ^e	34,84	1568,00
	Ties	0 ^f		
	Total	62		

- a. PtcO2 (kraj), 60 P < PtcO2 (0 dan), 12 P
- b. PtcO2 (kraj), 60 P > PtcO2 (0 dan), 12 P
- c. PtcO2 (0 dan), 12 P = PtcO2 (kraj), 60 P
- d. PtcO2 (kraj), 60 index < PtcO2 (0 dan), 12 index
- e. PtcO2 (kraj), 60 index > PtcO2 (0 dan), 12 index
- f. PtcO2 (0 dan), 12 index = PtcO2 (kraj), 60 index

Tabela 45. Statistički test- PtcO2 i RPI u 12min početka i 60 min kraja terapije

Test Statistics^b

	PtcO2 (kraj), 60 P - PtcO2 (0 dan), 12 P	PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 12 index
Z	-5,529 ^a	-4,148 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000

- a. Based on negative ranks.
- b. Wilcoxon Signed Ranks Test

Vrednosti RPI na početku i kraju terapije u grupi pacijenata kod kojih je zabeleženo pogoršanje lokalnog nalaza nisu statistički značajno različite.

Izračunavanje RPI može da se koristi kao prognostički pokazatelj uspeha HBO terapije – tabele: 46 i 47.

Tabela 46. Vrednosti RPI kod pogoršanja lokalnog statusa

		N	Mean Rank	Sum of Ranks
PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index	Negative Ranks	18 ^a	13.83	249.00
	Positive Ranks	7 ^b	10.86	76.00
	Ties	0 ^c		
	Total	25		

a. PtcO2 (kraj), 60 index < PtcO2 (0 dan), 60 index;

b. PtcO2 (kraj), 60 index > PtcO2 (0 dan), 60 index;

c. PtcO2 (kraj), 60 index = PtcO2 (0 dan), 60 index

Tabela 47. Statistički test - RPI kod pogoršanja lokalnog statusa

	PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index
Z	-2.329 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.020

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on positive ranks.

Vrednosti RPI na početku i kraju terapije u grupi pacijenata kod kojih je zabeleženo poboljšanje lokalnog nalaza su statistički značajno različite. Izračunavanje RPI može da se koristi kao prognostički pokazatelj uspeha HBO terapije –tabele: 48 i 49.

Tabela 48. Vrednosti RPI kod poboljšanja lokalnog statusa

Ranks		N	Mean Rank	Sum of Ranks
PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index	Negative Ranks	3 ^a	4.33	13.00
	Positive Ranks	22 ^b	14.18	312.00
	Ties	0 ^c		
	Total	25		

a. PtcO2 (kraj), 60 index < PtcO2 (0 dan), 60 index

b. PtcO2 (kraj), 60 index > PtcO2 (0 dan), 60 index

c. PtcO2 (kraj), 60 index = PtcO2 (0 dan), 60 index

Tabela 49. Statistički test - RPI kod poboljšanja lokalnog statusa

Test Statistics^a	
	PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index
Z	-4.023 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Wilcoxon Signed Ranks Test

b. Based on negative ranks.

Vrednosti RPI u grupi pacijenata kod kojih nije zabeležena promena lokalnog nalaza su kod većeg broja pacijenata povećane.

tabele: 50 i 51

Tabela 50. Vrednosti RPI kod nepromenjenog lokalnog statusa

		Ranks		
		N	Mean Rank	Sum of Ranks
PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index	Negative Ranks	2 ^a	4.00	8.00
	Positive Ranks	10 ^b	7.00	70.00
	Ties	0 ^c		
	Total	12		

- a. PtcO2 (kraj), 60 index < PtcO2 (0 dan), 60 index
 b. PtcO2 (kraj), 60 index > PtcO2 (0 dan), 60 index
 c. PtcO2 (kraj), 60 index = PtcO2 (0 dan), 60 index

Tabela 51 Statistički test - RPI kod nepromenjenog lokalnog statusa

Test Statistics^a

	PtcO2 (kraj), 60 index - PtcO2 (0 dan), 60 index
Z	-2.432 ^b
Asymp. Sig. (2-tailed)	.015

- a. Wilcoxon Signed Ranks Test
 b. Based on negative ranks.

Teoretske vrednosti RPI- a ispod 0,20 su pokazatelj budućeg neuspelog lečenja – pogoršanje lokalnog nalaza. Vrednosti od 0,20-0,60 su pokazatelji neizvesnog ishoda lečenja, a ukoliko su RPI indexi preko 0,60, može se objektivno očekivati poboljšanje lokalnog statusa rane. Upoređujući RPI u 35. minutu pokazano je pogoršanje rane kod 6 pacijenata sa RPI <0,20, 11 pacijenata (16,84%) sa RPI od 0,21-0,60 i 8 pacijenata (12,90%) sa RPI >0,61. Poboljšanje je zabeleženo sa RPI vrednostima 0,21-0,60 kod 8 pacijenata (12,90%) i sa RPI >0,61 kod 17 pacijenata (27,42%) - tabela 52.

Tabela 52. Vrednosti RPI u 35. min. i promena statusa rane

Stanje rane	< 0,20		0,21 - 0,40		0,41 – 0,60		>0,61		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pogoršanje	6	9,68	8	12,90	3	4,84	8	12,90	25	
Nepromenjeno			1	1,61	2	3,23	9	14,52	12	
Poboljšanje			1	1,61	7	11,29	17	27,42	25	

Vrednosti RPI u 60. minutu i vrednosti RPI u 35. minutu su pokazale skoro podjednak broj pacijenata sa istim statusom rane- tabele 52 i 53.

Tabela 53. Vrednosti RPI u 60. min. i promena statusa rane

Stanje rane	< 0,20		0,21 - 0,40		0,41 – 0,60		>0,61		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pogoršanje	6	9,68	8	12,90	6	9,67	5	8,06	25	
Nepromenjeno			2	3,23	4	6,45	6	9,67	12	
Poboljšanje			2	3,23	8	12,90	15	24,19	25	

Upoređujući stanje rane sa vrednostima PtcO₂ u 35. minutu pogoršanje je imalo 8 (12,90%) pacijenata sa vrednostima PtcO₂< 200 mmHg, 7(11,29%) sa PtcO₂ od 201-400mmHg, 5(8,06%) 401-600 mmHg i 5(8,06%) pacijenata sa vrednostima PtcO₂> 601 mmHg - tabela 54. Poboljšanje je zabeleženo samo kod jednog pacijenta (1,61%), koji je imao PtcO₂< 200 mmHg, kod 6(9,68%) 201-400 mmHg, 12 (19,35%) pacijenata 401-600 mmHg i 6 (9,68%) >601mmHg - tabela 54.

Tabela 54. Vrednosti PtcO₂ u 35. min. i promena statusa rane

Stanje rane	< 200 mmHg		201-400 mmHg		401-600 mmHg		>601 mmHg		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pogoršanje	8	12,90	7	11,29	5	8,06	5	8,06	25	
Nepromenjeno			5	8,06	4	6,45	3	4,84	12	
Poboljšanje	1	1,61	6	9,68	12	19,35	6	9,68	25	

Vrednosti PtcO₂ u 60. minutu u odnosu na vrednosti PtcO₂ u 35. minutu su gotovo sa identičnim rezultatima ishoda rane - tabele 54 i 55. Ovo ukazuje da nema potrebe merenja PtcO₂ u 35. minutu, dovoljno je na kraju terapije u 60. minutu.

Tabela 55. Vrednosti PtcO₂ u 60. min. i promena statusa rane

Stanje rane	< 200 mmHg		201-400 mmHg		401-600 mmHg		>601 mmHg		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Pogoršanje	7	11,29	10	16,13	4	6,45	4	6,45	25	
Nepromenjeno			6	9,68	2	3,22	4	6,45	12	
Poboljšanje	1	1,61	6	9,68	11	17,74	7	11,29	25	

4.2 PRIKAZ KARAKTERISTIČNIH SLUČAJEVA



Slika 6. Pacijent M.M. (1938. godišće, početak terapije, Wagner II)



Slika 7. Pacijent M.M. (1938. godišće, kraj terapije, Wagner 0)



Slika 8. Pacijent M.P. (1951. godište, početak terapije, Wagner II)



Slika 9. Pacijent M.P. (1951. godište, početak terapije, Wagner II)



Slika 10. Pacijent M.P. (1951. godište, kraj terapije, Wagner I)



Slika 11. Pacijent N.B. (1956. godište, početak terapije, Wagner III)



Slika 12. Pacijent N.B. (1956. godište, početak terapije, Wagner III)



Slika 13. Pacijent N.B. (1956. godište, sredina terapije)



Slika 14. Pacijent N.B. (1956. godište, sredina terapije)



Slika 15. Pacijent N.B. (1956. godište, kraj terapije, Wagner I)



Slika 16. Pacijent N.B. (1956. godište, kraj terapije, Wagner I)



Slika 17. Pacijent S.S. (1935. godište, početak terapije, Wagner II)



Slika 18. Pacijent S.S. (1935. godište, kraj terapije, Wagner II)



Slika 19. Pacijent M.J. (1959. godište, početak terapije, Wagner III)



Slika 20. Pacijent M.J. (1959. godište, sredina terapije)



Slika 21. Pacijent M.J. (1959. godište, kraj terapije, Wagner I)



Slika 22. Pacijent D.D. (1937. godište, početak terapije, Wagner III)



Slika 23. Pacijent D.D. (1937. godište, sredina terapije)



Slika 24. Pacijent D.D. (1937. godište, kraj terapije, Wagner IV)



Slika 25. Pacijent D.D. (1937. godište, kraj terapije, Wagner IV)



Slika 26. Pacijent J.R. (1935. godište, merenje dimenzija rane, dužina)



Slika 27. Pacijent J.R. (1935. godište, merenje dimenzija rane, širina)



Slika 28. Pacijent D.R. (1956. godište, merenje dimenzija rane)

5.0 DISKUSIJA

Incidenca obolevanja od šećerne bolesti u svetu je u porastu (svaka 10 osoba u svetu ima dijabetes), a lečenje dijabetičnog stopala kod 60 % bolesnika traje oko jedne godine [62].

Patološke promene kod dijabetičnog stopala uzrokovane su: angiopatijom, polineuropatijom i osteoartropatijom. Angiopatija - hronična okluzivna bolest arterija donjih ekstremiteta je najčešće uzrokovana aterosklerozom, koja ima hroničan i progresivan tok, vremenom dovodi do značajne arterijske isuficijencije [78]. Ovakav patološki proces vodi ka ishemijskoj bolesti, koja može dovesti do invalidnosti, nekada čak i do smrti. Zato bolest perifernih krvnih sudova predstavlja sve veći socijalno-medicinski i hirurški problem.

Za efikasno i uspešno lečenje potrebna je rana i precizna dijagnostika, iako arteriografija ponekad ne može proceniti oštećenje mikrocirkulacije, niti fiziološki značaj oštećenja periferne cirkulacije [87]. Za objektivnu procenu efekta HBO terapije, potrebno je merenje PtcO₂ (transkutanog parcijalnog pritiska kiseonika) u regiji ishemične promene (lezije) s obzirom da prisustvo kiseonika u ishemičnom području predstavlja uslov za normalan metabolizam ćelija [59, 37].

Ovim radom obuhvaćeni su bolesnici, kod kojih nije indikovana hirurška i endovaskularna revaskularizacija, koja bi bila, da je moguća, najuspešnije terapija i zato predstavljaju najugroženiju grupu bolesnika što je u praksi i pokazano [20]. U cilju spašavanja ekstremiteta primenjivana je terapija u svim svojim kombinacijama, u koju spada i HBOT [17], koja je primenjena i u ovom ispitivanju.

Hiperbarična oksigenacija poboljšava cirkulaciju krvi (smanjuje viskoznost plazme, smanjuje agregabilnost trombocita, ubrzava neokapilarizaciju i povećava elastičnost opne erirocita). Hipoksija u nekrotičnom tkivu je stimulans za povoljan efekat HBO na angiogenezu [74, 87].

U našem ispitivanju, nakon sprovedene terapije, neki od bolesnika subjektivno i objektivno imali su poboljšanje, koje je i dokazano sledećim parametrima: zastupljenost granulacionog

tkiva, status rane (veličina nekrotične promene), promena ishemijske bolesti po Fontenu i Wagner- ovoj klasifikaciji, promena PtcO₂ i RPI (regionalni perfuzioni indeks).

Posmatrajući prisustvo granulacionog tkiva, kao znaka zarastanja rane, primećena je statistički značajno veća zastupljenost u eksperimentalnoj grupi (43,5%) u odnosu na kontrolnu grupu (22,22%) [19]. Granulaciono tkivo je posledica hiperoksigenacije koja stimuliše fibroblastnu aktivnost, uz aktivaciju i agregaciju trombocita, i privlači leukocite na oštećeno mesto.

U oceni statusa rane po primenjenoj terapiji konstantovano je poboljšanje, dobar i odličan rezultat u 40,3% u eksperimentalnoj grupi, a u kontrolnoj grupi u 8,3% pacijenata.

Nepromenjen lokalni nalaz rane imalo je 19,4% pacijenata u eksperimentalnoj grupi, a 5,6% u kontrolnoj. Pogoršanje u zarastanju rane bilo je prisutno u 40,3% u eksperimentalnoj, a 86,1% u kontrolnoj grupi. Na ovim primerima se vidi efekat hiperbarične oksigenacije u lečenju dijabetičnog stopala [6].

Upoređivanjem subjektivnih tegoba pacijenata u klasifikaciji ishemijske bolesti po Fontenu posle terapije, zabeleženo je u eksperimentalnoj grupi smanjenje stadijuma III za 11,3%, i iznosilo je 46,8%, a povećanje stadijuma II za 12,9%. Ovo smanjenje stadijuma za bolesnike znači da su bol u nogama u miru zamenile sa klaudikacionim tegobama tj. bolom pri hodu u listovima koji prolazi posle kratkog odmora. Ovo je veliki doprinos hiperbarične terapije i koriste ga bolesnici koji još nemaju ishemijsku leziju [31]. Kako je u kontrolnoj grupi, koji nisu imali HBOT, bilo 11,1% pacijenata u II stadijumu, a kod svih je došlo do pogoršanja, tako da je IV stadijum uz povećanje za 63,9%, iznosio 86,1% to jasno potvrđuje.

Poređenjem statusa rane pre terapije, po Wagner klasifikaciji, statistički je pokazano da između eksperimentalne i kontrolne grupe nije bilo razlike, a da je ona bila statistički visoko značajna posle terapije u korist eksperimentalne grupe.

U eksperimentalnoj grupi pre terapije bilo je 40,3% IV stadijuma (kontrolna 30,6%), III stadijuma 38,7% (kontrolna 41,7%) i 21,0% II stadijuma (kontrolna 27,8%).

Posle terapije, u eksperimentalnoj grupi zabeleženo je poboljšanje kod 12,9% pacijenata lokalni status rane je prešao u I stadijum, III stadijum je smanjen na 29,0%, a IV za 4,8%. Kod dva pacijenta je došlo do pogoršanja i oni su iz IV prešli u V stadijum po Wagnerovoj klasifikaciji i indikovana je amputacija.

Posle konvencionalne terapije u kontrolnoj grupi je registrovano pogoršanje tako da je u IV stadijumu zabeleženo 83,3% pacijenata, a jedan je prešao u V stadijum. Kod jednog pacijenta došlo je do smanjenja stepena lezije po Wagnerovoj klasifikaciji (poboljšanje izgleda rane)

Kod ispitivanih pacijenata sa lošim vaskularnim statusom zbog okluzije ili subokluzije arterija nogu za očekivati je da ishemija napreduje i javi se gangrena kada je indikovana amputacija. Zavisno od inicijalnog lokalnog statusa svaki nepromenjeni a posebno poboljšani nalaz predstavlja uspeh. To je potvrđeno i objektivnim parametrima merenjem rane (dužine, širine i dubine) između grupa. U ovom ispitivanju dokazano je da postoji statistički visoko značajna razlika u smanjenju dimenzija rane u eksperimentalnoj grupi u poređenju sa kontrolnom. Međutim, period ispitivanja i praćenja ovakvih pacijenata mora biti dosta duži da bi udaljeni rezultati bili validniji. To zahteva i ponovljene HBO terapije, koje su pokazale poboljšanje statusa kod značajnog broja ispitivanih i lečenih pacijenata u barokomori [39,46,47,74].

Mnoge ranija ispitivanja, studije i radovi [1,7,8,14,30,50,61,75,88] ukazivali su na uticaj HBOT u lečenju ishemičnih lezija [30,50]. Mnogi od njih su zasnovani na kliničkim nalazima i subjektivnim parametrima [8,75,88]. Tek merenjem transkutanog parcijalnog pritiska kiseonika ($P_{tc}O_2$) kao objektivnog mernog parametra, u blizini rane, pokazao je prave vrednosti $P_{tc}O_2$ te regije , kao i kako se on menja - povećava pod uticajem HBOT [38,49].

U literaturi [25,28,35,37] postoje podaci koji ukazuju na kojim vrednostima $P_{tc}O_2$ rana ima tendenciju zarastanja, stagniranja ili pogoršanja. Upoređujući te vrednosti sa vrednostima u ovom radu, nisu precizirane tačno vrednosti $P_{tc}O_2$ koje bi sigurno značile zarastanje ili pogoršanje rane. Zato su prikazane vrednosti $P_{tc}O_2$ koje ukazuju na mogući ishod rane.

Preduslov za bolje efekte HBO terapije imaju pacijenti kojima se u toku terapije konstatuje povećanje PtcO₂. To je utvrđeno kod 36 pacijenata u 12. minutu (u momentu postizanja predviđenog pritiska u barokmori), 34 pacijenta u 35. minutu (u sredini terapije) i 32 pacijenta u 60. minutu (na kraju terapije), ali to nije pokazalo statističku značajnost.

Upoređujući stanje rane sa vrednostima PtcO₂ u 35. minutu terapije, pogoršanje je imalo 7 (11,29%) pacijenata sa vrednostima PtcO₂ < 200mmHg, 8 (12,90%) sa PtcO₂ od 201-400 mmHg, 5 (8,06%) 401-600 mmHg i 5(8,06%) pacijenata sa vrednostima PtcO₂ > 601 mmHg. Poboljšanje je zabeleženo samo kod jednog (1,61%) pacijenta, koji je imao PtcO₂ < 200 mmHg, kod 6 (9,68%) 201-400 mmHg, 12 (19,35%) pacijenata 401-600 mmHg i 6 (9,68%) >601mmHg.

Vrednosti PtcO₂ u 60. minutu, u odnosu na vrednosti PtcO₂ u 35. minutu, su gotovo sa indentičnim rezultatima ishoda rane.

Vrednosti PtcO₂ < 200 mmHg ukazuju na veliku verovatnoću lošeg ishoda lečenja rane dijabetičnog stopala (amputaciju). Od 200-400 mmHg veća je verovatnoća poboljšanja nego pogoršanja rane.

U radu su određivane i vrednosti regionalnog perfuzionog indeksa (RPI=PtcO₂ pedalno/PtcO₂ torakalno) zbog velikog broja faktora koji utiču na nivo kiseonika u krvi i tkivu, a od merenja PtcO₂ se očekivalo da jasnije definišu prognozu lečenja rane .

Vaz i sar. (2012) su primenili transkutanu oksimetriju kao neinvazivnu metodu sa idejom da se rezultati lečenja dijabetičnog stopala uporede sa dobijenim vrednostima PtcO₂ i mogućnošću da se one koriste kao prediktivne vrednosti u lečenju dijabetične rane. Oni su u prospektivnoj studiji posmatrali 127 pacijenata, koji su imali šećernu bolest i hroničnu ulceraciju stopala. Primenjen je konzervativni tretman spontanog zarastanja. Vrednosti PtcO₂ iznad 30 mmHg su bile pozitivan prediktivni faktor za zarastanje u 75% rana [81].

Hauser i sar. (1987) ispitivali su uticaj HBO na ishod lečenja rana ishemičnih stopala. Oni su pacijente podelili u dve grupe u zavisnosti od ishoda lečenja i utvrđivali rezultate PtcO₂ i RPI- a. U prvoj grupi sa vrednostima RPI-a $0,72 \pm 0,10$ bilo je 48 pacijenata, kojima je rana zarasla; u drugoj grupi bilo je 45 pacijenata, koji su imali RPI $0,25 \pm 0,12$ i kojima

rana nije zarasla. U grupi pacijenata sa RPI do 0,40 zarastanje rane je bilo samo kod 7% pacijenata, u grupi pacijenata sa RPI od 0,41 do 0,6 kod 71%, rana je zarasla, a grupa pacijenata sa RPI od 0,61 do 0,8 imala je u 94% zarastanje rane i RPI preko 0,80 u 100% zarastanje rane. Ukupni rezultati ovog ispitivanja su pokazali da kod rana, koje nisu zarasle u 13% (13/102), RPI je bio ispod 0,40, a kod vrednosti RPI od 0,60 nezarastanje je bilo u svega 5% (5/102) [28].

U našem ispitivanju, pokazano je pogoršanje rane kod 6 pacijenata sa RPI <0,20 u 35. minutu terapije HBO, 11 pacijenata (16,84%) sa RPI od 0,21 - 0,60 i 8 pacijenata (12,90%) sa RPI > 0,61. Poboljšanje je zabeleženo sa RPI vrednostima 0,21-0,60 kod 8 pacijenata (12,90%) i sa RPI>0,61 kod 17 pacijenata (27,42%).

Upoređujući ove naše rezultate, sa rezultatima prethodnih ispitivanja, zapaženo je da pri istim vrednostima RPI- a, procenat poboljšanja lokalnog statusa rana je bio manji, što se može objasniti lošijim vaskularnim i lokalnim statusom rane kod ispitivanih pacijenata i brojem tretmana HBO terapije.

Naši rezultati su takođe pokazali da su vrednosti RPI- a, ispod 0,20 pokazatelj budućeg neuspelog lečenja tj. pogoršanje lokalnog nalaza. Vrednosti indeksa od 0,20 - 0,60 su pokazatelji neizvesnog ishoda lečenja, a ukoliko su RPI indeksi preko 0,60, može se objektivno očekivati poboljšanje lokalnog statusa rane.

Vrednosti RPI u grupi pacijenata, kod kojih je zabeleženo pogoršanje lokalnog nalaza, su statističkim testiranjem pokazali korelaciju indeksa sa krajnjim rezultatom lečenja.

Izračunavanje RPI može da se koristi kao prognostički pokazatelj uspeha HBO terapije.

Dobijeni rezultati naših ispitivanja efekata hiperbarične oksigeno terapije u lečenju dijabetičnog stopala i upotreba regionalnog perfuzionog indeksa (RPI) ukazuju na potrebu da se ovakav način vrednovanja uvede u praksu, koja se u našoj sredini još ne primenjuje, a i do sada u našoj literaturi nije objavljena.

6.0 ZAKLJUČCI

Nakon završetka studije možemo da konstatujemo sledeće:

1. Statističkom obradom stadijuma ishemijske bolesti po Fontenu posle terapije, poboljšanje u eksperimentalnoj grupi, u odnosu na kontrolnu, bilo je visoko signifikantno. Pre započinjanja terapije obe grupe su bile bez značajnih razlika.
2. Poređenjem stadijuma rane po Wagnerovoj klasifikaciji statistički je pokazano da između eksperimentalne i kontrolne grupe pre početnog lečenja nije bilo razlike, a da je razlika posle terapije bila statistički visoko značajna u korist eksperimentalne grupe (smanjenje stadijuma po Wagnerovoj klasifikaciji).
3. Poređenju grupa prema dimenzijama rane (dužina, širina i dubina) pre terapije, statističkom obradom utvrđeno je da nema razlike između grupa, a posle terapije sve tri dimenzije su statistički visoko značajno smanjene u eksperimentalnoj grupi.
4. Merenje vrednosti $PtcO_2$ u 35. minutu (u sredini terapije) i 60. minutu (na kraju terapije) nije pokazalo statističku značajnost između ta dva merenja.
5. Izračunavanjem regionalnog perfuzionog indeksa RPI, utvrđeno je da su statističkim testiranjem indeksi pokazali korelaciju sa krajnjim rezultatom lečenja dijabetičnog stopala, što ukazuje na činjenicu da bi izračunavanje RPI moglo da se koristi kao prognostički pokazatelj uspeha HBO terapije: kod dobijenih vrednosti $RPI < 0,4$, primena HBO je diskutabilna, a kod dobijenih vrednosti RPI ispod 0,2 terapija nema smisla i treba predložiti drugi način lečenja (amputacija).
6. Za uspešno lečenje bolesnika sa dijabetičnim stopalom potrebna je saradnja pacijenta i timski rad: endokrinologa, dermatologa, vaskularnog hirurga, neurologa, fizijatra i nutricioniste.

LITERATURA

1. Abidia A, Laden G, Kuhan G, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J VascEndovasc Surg.*, 2003, 25(6):513–518.
2. Aboyans V, et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation*, 2012,126:100-110.
3. Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, Abdullah MS, Finkelstein M, Merrow M, Rivera R, Petrillo R, Carrey Z, Lee B, Allen M. Influences of Hyperbaric Oxygen on Blood Pressure, Heart Rate and Blood Glucose Levels in Patients with Diabetes Mellitus and Hypertension, *Archives of Medical Research*, 2006, 37, 991-997.
4. Bakker DJ. Hystory of Hyperbaric Medicine and Surgery. In Bakker DJ, Cramer FS: *Hyperbaric Surgery*: best Publishing Company, Flagstaff, 2002, 1-23.
5. Bakker DJ, Apelqvist N, Schaper C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot Editorial Board, *Diabetes Metab Res Rev* 2011, 28(1): 225–231.
6. Bassett BE, Bennett PB. Introduction in Physical andPhysiological Bases of Hiperbaric Therapy. In Davis JC, Hunt TK: *Hyperbaric Oxigen Therapy*; Undersea Medical Society, Inc., Maryland, 1988, 11-24.
7. Bishop AJ, Mudge E. A retrospective study of diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy. *Int Wound J.*, 2012, 9 (6):665–676.
8. Blake DF, Young DA,Brown LH: Transcutaneous oximetry: normal values for the lower limb. *Diving Hyperb Med*,2014, 44(3):146-53.
9. Boerema I, Huiskes JW, Kroll JA, Kroon B, Lokin E, Meyne NG. High atmospheric pressure as an aid to cardiac surgery. *Arch ChirNeerl.*, 1956, 8(3):193–211.
10. Breathnach CS. The Development of Blood Gas Analysis, *Med Hist.*, 1972, 16(1):51-62.
11. Carter MJ, Fife CE, Bennett M. Comment on: Margolis et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care*, 2013, 36(8):131.

12. Clark D History of Hyperbaric Therapy. In Neuman TS, Thom SR (ed): *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2008, 3-23.
13. Corder GW, Foreman DI, Nonparametric statistics for Non/Statisticans: A Step-by-Step Approach 2009, Wiley, ISBN 978-0-470-45461-9 .
14. Donfrid B , doktorska disertacija, Medicinski fakultet u Beogradu, 2000, 3.0 fiziologija respiracije, 19-24
15. Edmonds C, Christopher L, Pennefather J. *Diving and Subaquatic Medicine; Butterworth-Heinemann*, Oxford, 1992, 481-499.
16. Efrati S, Gall N, Bergan J, Fishlev G, Bass A, Berman S, Abuhamad R, Feigenzon M, Weissgarten J. Hyperbaric oxygen oxidative stress, NO bioavailability and ulcer oxygenation in diabetics patients, *Undersea & Hyperbaric Medicine*, 2009, 36(1):1-12.
17. Eggleton P, Bishop AJ, Smerdon GR: Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wound management: current evidence. *Dove Press*, 2015, (2): 81-93.
18. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Morabiti A (2007) Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above –the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*, 2007, 33:731-736.
19. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet.*, 2005, 366(9498):1736–1743.
20. Fife CE, Buyukcakil C, Otto G, Sheffield P, Love T, Warriner R 3rd Factors influencing the outcome of lower-extremity diabetic ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen.*, 2007, 15(3):322–331.
21. Fife CE, Buyukcakil C, Otto GH, Sheffield PJ, Warriner RA, Love TL et al. The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1.144 patients, *Wound Repair and Regeneration*, 2002, 10(4): 198-207.
22. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D. Transcutaneous Oxymetry in Clinical Practice: Consensus statements from an expert panel based on evidence, *Undersea & Hyperbaric Medicine*, 2009, 36(1): 43-53.
23. Flook V. Tissue Oxygen Levels During Hyperbaric Oxygen Breathing, *European Journal of Underwater medicine*, 2001, 2(2): 41-48.

24. Got I. La Pression Transcutaneed Oxygene (TcPO₂): *Interests et Limites, Diabetes&Metabolism* (Paris), 1998, 24: 379-384.
25. Grolman RE, Eilkerson DK, Taylor J, Allinson P, Zatina MA. Transcutaneous Oxygen Measurements Predict a Beneficial Response to Hyperbaric Oxygen therapy in Patients with Nonhealing Wounds and Critical Limb Ischemia, *The American Surgeon*, 2001, 67(11): 1072-9.
26. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*, Savremena administracija, 2008, Beograd.
27. Hammarlund CE. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall EP, Whelan HT: *Hyperbaric Medicine Practice*; Best Publishing Company, Flagstaff, 2008, 39-70.
28. Hauser CJ: Tissue salvage by mapping of skin surface transcutaneous oxygen tension index. *Arch Surg* 1987; 122: 1128-30.
29. Haux GFK *History of Hyperbaric Chambers*, Best Publishing Company, Flagstaff, 2000.
30. Hawkins GC. Comment on: Margolis et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: A short study. *Diabetes Care*, 2013, 36(8):e129.
31. Huang ET, Mansouri J, Murad MH, Joseph WS, Strauss MB, Tettelbach W, Worth ER: A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Undersea Hyperb Med*, 2015, 42(3):205-47.
32. Huch R, Huch A, Lubbers DW. Transcutaneous measurement of blood PO₂(tcPO₂) – Method and application in perinatal medicine, *J. Perinatal. Med.* 1973,1:183-191.
33. Hunter S, Langemo DK, Anderson J, Hanson D, Thompson P. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Adv Skin Wound Care*, 2010, 23(3):116–119.
34. Jain KK (2009) *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Hogrefe&Huber Publishers, Germany, 3-20.
35. Kalani M, Brismar K, Fagrel B, Ostergren J, Jorneskog G: Transcutaneous oxygen tension and the blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers, *Diabetes care*, 1999, 22 (1): 147-151
36. Kalani M, Jorneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications*, 2002, 16(2):153–158.

37. Kaur S, Pawar M, Banerjee N, Garg R: Evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic nonhealing ulcer and role of periwound transcutaneous oximetry as a predictor of wound healing response: A randomized prospective controlled trial. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2012, 28(1): 70–75.
38. Kendall AC, Whatmore JL, Winyard PG, Smerdon GR, Eggleton P. Hyperbaric oxygen treatment reduces neutrophil-endothelial adhesion in chronic wound conditions through S-nitrosation. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(6):860–868.
39. Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care*, 2003, 26(8):2378–2382.
40. Kindwall EP. A History of Hyperbaric Medicine. In Kindwall EP, Whealan HT: *Hyperbaric Medicine Practice*; Best Publishing Company Flagstaff, 2008, 3-22.
41. Kindwall EP. Clinical Hyperbaric Oxygen Therapy. In Bennet P, Elliott D: *The physiology and Medicine of Diving*; WB Saunders Company Ltd, London, 1993, 542-561.
42. Koruga Đ, Tomić A. Sistem and Method for Analysis og Light-matter Interaction Based on Spectral Convolution, United States Patent US, 2009, 200-0245603.
43. Kot J. Medical Equipment for Multiplace Hyperbaric Chambers, Part I: Devices for Monitoring and Cardiac Support, *European Journal of Underwater nad Hyperbaric Medicine*, 2005, 6(4):115-120.
44. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012, 4:CD004123.
45. Kumar A, Jain C: A New Classification of Diabetic Foot Complications: A Simple and Effective Teaching Tool; *The Journal of Diabetic Foot Complications*, 2012, 4: 1-5.
46. Löndahl M, Fagher K, Katzman P: What is the Role of Hyperbaric Oxygen in the Management of Diabetic Foot Disease? *Diabetes Spectrum*, 2011,11 (4): 285-293.
47. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33(5):998–1003.

48. Lyon KC (2008) The case for evidence in wound care: investigating advanced treatment modalities in healing chronic diabetic lower extremity wounds. *J Wound Ostomy Continence Nurs.*, 35(6):585–590.
49. Ma L, Li P, Shi Z, Hou T, Chen X, Du J. A prospective, randomized, controlled study of hyperbaric oxygen therapy: effects on healing and oxidative stress of ulcer tissue in patients with a diabetic foot ulcer. *Ostomy Wound Manage*, 2013, 59(3):18–24.
50. Margolis DJ, Gupta J, Hoffstad O et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation: a cohort study. *Diabetes Care*, 2013, 36(7):1961–1966.
51. Mann HB, Whitney DR. On a test whether one of two random variables is stochastically larger than other. *Annals of Mathematical Statistics*, 1947, 18(1):50-60.
52. Marroni A. The Physical, Physiological and Clinical Basis of Hyperbaric Medicine; *International Course on Clinical Hyperbaric Medicine*, 2004, Personal communication.
53. Mathieu D, Mani R. A review of the Clinical Significance of Tissue Hypoxia Measurements in Lower Extremity Wound Management, *Lower Extremity Wounds*, 2007, 6(4): 273-283.
54. Mathieu D: Contraindications to Hyperbaric Oxygen Therapy in book *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*, 2008, 26: 587-598.
55. Michaud A, Barthelemy L. Installations hyperbares. In Wattel F, Mathieu D: *Oxygene therapie hyperbare et reanimation*; Masson, Paris, 1990, 207-216.
56. Miller MJ. Tissue Oxygenation in Critical Medicine: A Historical Review, *Anesthesia and Analgesia*, 1982, 61(6):527-535.
57. Miller WG: Estimating glomerular filtration rate, *ClinChem Lab Med*, 2009, (47): 1017–19.
58. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM et al. Hyperbaric oxygen stimulates vasculogenic stem cell growth and differentiation in vivo. *J Appl Physiol.*, 2009, 106(2):711–728.
59. Ninikoski JH: Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion and transcutaneous oximetry, *World J Surg*, 2004, 28(3):307-311.
60. Nishiyama T. Recent advance in patient monitoring, *Korean J Anesthesiol*, 2010, 59(3): 144-159.

61. Oliveira N, Rosa P, Borges L, Dias E, Oliveira F, Cassio I. Treatment of diabetic foot complications with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective experience. *Foot Ankle Surg.*, 2014, 20(2):140–143.
62. Ong M. Hyperbaric oxygen therapy in the management of diabetic lower limb wounds. *Singapore Med J.*, 2008, 49(2):105–109.
63. Oubre CM, Roy A, Toner C, Kalns J. Retrospective study of factors affecting non-healing of wounds during hyperbaric oxygen therapy. *J Wound Care*, 2007, 16(6):245–250.
64. Primiano FP. Measurement of respiratory system. In Webster JG (ed.) *Medical Instrumentation Application and Design*, John Wiley&Sons, Inc., USA, 2010, 425-436.
65. Ratzenhofer-Komenda B, Favory R, Westlau W, Smolle-Juttner FM, Mathieu D. Physiologic effects of hyperbaric oxygen on oxygen transport and tissue oxygen pressure. In Mathieu D (ed.): *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Springer, The Netherlands, 2006, 49-73.
66. Restrepo RD, Hirst KR, Wittnebel L, Wettstein R. AARC clinical practice guideline: transcutaneous monitoring of carbon dioxide and oxygen. *Respir Care*, 2010, 57(11):1955–1962.
67. Rossi M, Cerpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease, *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 2004, 58:427-431.
68. Schremi S, Szemies RM, Prantl L, Karrer S, Lanthaler M, Babilas P. Oxygen in acute and chronic wound healing, *British Journal of Dermatology*, 2010, 163(2):257-268.
69. Sedlar M. Analiza postojećih hiperbaričnih komora i predlog poboljša njanjihovog rada, specijalistički rad, Mašinski fakultet, 2005, Univerzitet u Beogradu.
70. Severinghaus JW, Astrup PB. Hystory of blood gas analysis. V. Oxygen measurement, *J.Clin.Monit.*, 1986,3: 174-189.
71. Shapiro J, Nouvong A: Assessment of Microcirculation and the Prediction of Healing in Diabetic Foot Ulcers, *Medicine Endocrinology and Metabolism "Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes"*, book edited by Mark B. Zimering, 2012, 215-230.
72. Smart DR, Bennett MH, Mitchell SJ. Transcutaneous oxymetry, problem wounds and oxygen therapy, *Diving and Hyperbaric Medicine*, 2006, 36: 72-86.

73. Springett R, Swartz HM. Measurements on Oxygen In Vivo: Overview and Perspectives on Methods to Measure Oxygen Within Cells and Tissues, *Antioxidants and redox signaling*, 2007, 9(8): 1295-1301.
74. Stone JA, Cianci P: The Adjunctive Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Lower Extremity Wounds in Patients With Diabetes, *Diabetes Spectrum*, 1997, 10(2): 118-123.
75. Swartz HM, Dunn J. Measurements of Oxygen in Tissues: Overview and Perspectives on Methods, In Dunn J and Swartz HM (ed.): *Oxygen Transport to Tissue XXIV*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003, 1-12.
76. Swartz HM, Dunn J. The Difficulties in Comparing in Vivo Oxygen Measurements: Turning the problems into virtues, *Adv Exp Med Biol.*, 2005, 566: 298-301.
77. Shaw JE¹, Sicree RA, Zimmet PZ Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4-14. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.007. Epub 2009 Nov 6.
78. Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Applied Physiology*, 2009, 106:988-995.
79. Thom SR: Hyperbaric oxygen – its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg.* 2011, 127(1): 131–141.
80. Ueno T, Omi T, Uchida E, Yokota H, Kawana S. Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *J Nippon Med Sch.*, 2014, 81(1):4–11.
81. Vaz C, Martins J, Guimardes R, Amaral C, Freitas C, Muras J, Carvalho R et al. Transcutaneous Oxygen measurement as a predictor for foot ulcer healing in Diabetic patients. *Angiologia e Cirurgia Vascolar*, 2012, 8(3):133-138.
82. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.*, 1981, 2(2):64–122.
83. Wattel FE, Mathieu DM, Neviere RR. Transcutaneous Oxygen Pressure Measurements. A Useful Technique to Appreciate the Oxygen Delivery to Tissues, *Journal of Hyperbaric Medicine*, 1991, 6(4): 269-282.
84. Wattel FE, Nathieu DM. Oxygenotherapie hyperbare et reanimation, Masson, Paris, 1990, 5-32.
85. Weinberg I: Vascular medicine, Arterial Disease. Fontain Classification, 2010.

86. Zoranović U, magistarski rad Vojnomedicinska akademija, Univerzitet odbrane 1(4) 10-14
87. Zamboni WA, Brodwer LK, Martinez J. Hyperbaric Oxygen and Wound Healing. *Clinics in Plastic Surgery*, 2003, 30:67-75.
88. Zgonis T, Garbalosa JC, Burns P, Vidt L, Lowery C. A retrospective study of patients with diabetes mellitus after partial foot amputation and hyperbaric oxygen treatment. *J Foot Ankle Surg.*, 2005, 44(4):276.

BIOGRAFIJA AUTORA

Zvezdan B. Stefanović rođen je 22.08.1966. godine u Čačku, Republika Srbija. Studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisao je školske 1986/87. godine i diplomirao 1992. godine sa prosečnom ocenom 8,76. Od 1995. godine zaposlen je u Hirurškoj klinici KBC Zvezdara u Beogradu. Specijalistički ispit iz Opšte hirurgije položio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa odličnim uspehom 1998. godine. Magistarsku tezu pod nazivom „Tretman dijabetesnog stopala oksigenoterapijom“ odbranio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu 2003. godine. Sertifikat za samostalni rad u endoskopskoj (laparoskopskoj) hirurgiji dobio je 2006. godine, za lasersku obliteraciju vena 2012.god u Beču i 2013. god. za skleroterapiju varikoznih vena u Frankfurtu. Mr Zvezdan Stefanović je od 2013. godine postavljen za načelnika Odeljenja vaskularne hirurgije. Dve godine je odlukom tadašnjeg generalnog direktora KBC Zvezdara imenovan za Pomoćnika direktora za hirurške grane Centra.

Aktivni je član Srpskog lekarskog društva od 1998. Godine. U četvorogodišnjem mandatu bio je tehnički sekretar Hirurske sekcije SLD.Sada je član Predsedništva Hirurške sekcije SLD-a. Član je Evropskog udruženja za vaskularnu hirurgiju (ESVS). Član je Udruženja flebologa Srbije, herniologa, koloproktologa i Udruženja endoskopske hirurgije.

Mr Zvezdan Stefanović je od 1997. godine angažovan kao asistent pripravnik za predmetu Opšta hirurgija Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, za asistenta je izabran 2003. godine za istu naučnu oblast.

Mr Zvezdan Stefanović je koautor u udžbeniku za studente Stomatološkog fakulteta: *Opšta hirurgija za stomatologe-dijagnostika*, Stomatološki fakultet, 2010. Kao autor ili koautor objavio ukupno 39 naučnih i stručnih radova, od kojih je jedan u istaknutom međunarodnom časopisu M 22 i dva rada u časopisu M24, a ostali su objavljeni u celini u časopisu nacionalnog značaja M51 (6), u vidu sažetka na međunarodnim skupovima M34 (7) i u vidu sažetka na nacionalnim skupovima M64 (23).

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a: Zvezdan Stefanović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom: **TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA DIJABETIČNOG STOPALA**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.04.2018. god.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Zvezdan Stefanović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada **TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI
EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA
DIJABETIČNOG STOPALA**

Mentor Prof. dr Tomislav Jovanović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 26.04.2018. god.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI
EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA
DIJABETIČNOG STOPALA,**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 26.04.2018. god.

Potpis doktoranda