

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu od 09.07.2018. godine br. 5940/17-3S imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom: **TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA DIJABETIČNOG STOPALA** kandidata Dr Zvezdana Stefanovića, zaposlenog u Klinici za hirurgiju KBC Zvezdara u Beogradu.

Mentor disertacije je prof. dr Tomislav Jovanović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dragan Marković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.
2. Prof. dr Aleksandar Karamarković, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Puk. prof. dr Uroš Zoranović, Medicinski fakultet, Univerzitet odbrane u Beogradu.

Na osnovu detaljnog upoznavanja sa tekstom završene doktorske disertacije, članovi Komisije jednoglasno podnose Naučnom veću Medicinskog fakulteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija Dr Zvezdana Stefanovića napisana je na ukupno 91 strana, na kojima se nalazi 55 tabela, 50 grafikona i 28 slika. Disertaciju čine sledeća poglavlja: uvod (20 strana), cilj istraživanja (1 strana), materijal i metode (7 strana), rezultati (47 strana), diskusija (5 strana), zaključci (1 strana), literatura (8 strana) i biografija kandidata (1 strana), sažetak na srpskom i engleskom jeziku, kao i podatke o komisiji.

U **uvodu** je navedena definicija dijabetičnog stopala, koga čine patološke promene na stopalu kod pacijenata koji boluju od šećerne bolesti, a uzrokovane su udruženim delovanjem dijabetične angiopatije, dijabetične polineuropatije i dijabetične osteoartropatije, njegova incidenca i socijalno-medicinski problemi.

U uvodu je prikazan i istorijat hiperbarične medicine od prvih podataka 4.500 godina pre Hrista (intarzija iz Vavilona) pa sve do današnjih dana. U posebnim poglavljima opisan je mehanizam respiratorne fiziologije pluća i uticaj povišenog pritiska kiseonika na organizam. Takođe su navedene biofizičke zakonitosti primene hiperbarične oksigenacije (HBO) primenom Bojlovog, Daltonovog i Henrijevog zakona, a u posebnim poglavljima opisano je samo dejstvo HBO na organizam (batericidno i bakteriostatski kod infekcija, pospešivanje antibiotske terapije, angiogeneze kod ishemije) i tehnička primena kiseonika pomoću hiperbarične komore.

Ciljevi rada su jasno definisani. Odnose se na procenu efekta HBO terapije kod bolesnika sa dijabetičnim stopalom, određivanje visine parcijalnog pritiska kiseonika pre, u toku i posle primene HBO terapije transkutanom okismetrijom i određivanje indeksa $PtcO_2$ u predelu zida toraksa i okoline dijabetične rane (torakopedalni indeks) u ranoj proceni značaja vrednosti indeksa za sanaciju rane.

Material i metode Rad predstavlja prospektivnu 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, povrede i bolesti uva, malignitet, klaustrofobija i trudnoća). Konvencionalno lečenje se sastojalo u korekciji elektrolitnog statusa, glikemije, hirurške obrade, previjanje rane i lečenje eventualne infekcije.

Selekcija i obrada pacijenata obuhvatla je: podatke o pacijentu, podatke o rani, proceduru tretmana u barokomori. Jasno su definisani kriterijumi na osnovu kojih su pacijenti sa dijagnozom dijabetičnog stopala uključeni u studiju: 1) $ABI \leq 0.6$; 2) arteriografija ili MSCT angiografija kao dokaz o nemogućnosti revaskularizacije i 3) klasifikacija rane po Wagner-u ≥ 2 .

Opisan je postupak tretmana lečnja HBO u barokomori, merenje transkutanog parcijalnog pritiska kiseonika ($PtcO_2$) u predelu toraksa i blizine dijabetične rane stopala.

Statistički program SPSS je korišćen u obradi rezultata ove studije.

Rezultati su jasno i pregledno pokazani u posebnom poglavlju.

Diskusija je takođe napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa komparacijom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

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

Literatura sadrži spisak od 88 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Poređenjem rezultata lečenja dijabetičnog stopala eksperimentalne grupe sa kontrolnom grupom, primećena je statistički značajno veća zastupljenost granulacionog tkiva kao dobrog znaka zarastanja rane u eksperimentalnoj grupi (43,5%) u odnosu na kontrolnu grupu (22,2%).

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 grupi.

Pogoršanje u zarastanju rane bilo je prisutno u 40,3% u eksperimentalnoj, a 86,1% u kontrolnoj grupi. Statističkom obradom dobijeni efekti hiperbarične oksigenacije u lečenju dijabetičnog stopala u eksperimentalnoj grupi su signifikantno bolji od nalaza u kontrolnoj grupi.

Upoređivanjem subjektivnih tegoba pacijenata 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% (poboljšanje stadijuma ishemije po Fontenu podrazumeva smanjenje stadijuma tj. prelazak iz III i IV u II stadijum).

Kako je u kontrolnoj grupi, bez 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%

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)

Merenjem transkutanog parcijalnog pritiska kiseonika (P_{tcO_2}), kod pacijenata u eksperimentalnoj grupi, kao objektivnog mernog parametra, u blizini rane, pokazano je povećanje kod 36 pacijenata u 12. minutu (u momentu postizanja predviđenog pritiska u barokomori), 34 pacijenta u 35. minutu (u sredini terapije) i 32 pacijenta u 60. minutu (na kraju terapije). Povećanje vrednosti RPI (regionalnog perfuzionog indeksa – torakopedalnog indeksa) zabeleženo je kod 37 pacijenata u eksperimentalnoj grupi u 35. minutu HBO terapije i 39 pacijenata u 60. minutu (kraju terapije).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Mnoga ranija ispitivanja (studije i radovi) (Abidia i sar., 2003; Bishop o Midge, 2012; Hawkins, 2013; Margolis i sar., 2013; Oliviera i sar., 2014; Blake i sar., 2014) ukazivali su na uticaj HBOT u lečenju ishemičnih lezija. Mnogi od njih su zasnovani na kliničkim nalazima i subjektivnim parametrima. Tek merenjem transkutanog parcijalnog pritiska kiseonika (P_{tcO_2}) kao objektivnog mernog parametra, u blizini rane, pokazao je prave vrednosti PO_2 te regije, kao i kako se on menja - povećava pod uticajem HBOT (Kendall i sar., 2013; Ma i sar., 2013).

Grolman i sar. (2001), Hauser (1987), Kalani i sar. (1999) i Kaur i sar. (2012) ukazuju na kojim vrednostima P_{tcO_2} rana ima tendenciju zarastanja, stagniranja ili pogoršanja. Upoređujući te vrednosti sa vrednostima u ovom radu, nisu precizirane tačno vrednosti P_{tcO_2} koje bi sigurno značile zarastanje ili pogoršanje rane. Zato su prikazane vrednosti P_{tcO_2} koje ukazuju na mogući ishod rane.

Preduslov za bolje efekte HBO terapije imaju pacijenti kojima se u toku terapije konstatuje povećanje P_{tcO_2} . To je utvrđeno kod 36 pacijenata u 12. minutu (već u momentu postizanja predviđenog pritiska u barokmori), 34 pacijenta u 35. minutu (u sredini terapije) i 32 pacijenta u 60. minutu (na kraju terapije). Ovi rezultati međusobno nisu pokazali statističku značajnost i svi ukazuju na dobru oksigenaciju.

Upoređujući stanje rane sa vrednostima P_{tcO_2} u 35. minutu terapije, pogoršanje je imalo 7 pacijenata sa vrednostima $P_{tcO_2} < 200$ mmHg, 8 pacijenata sa P_{tcO_2} od 201-400 mmHg, 5 pacijenata sa 401-600 mmHg i 5 pacijenata sa vrednostima $P_{tcO_2} > 601$ mmHg. Poboljšanje je zabeleženo samo kod jednog pacijenta, koji je imao $P_{tcO_2} < 200$ mmHg, kod 6 pacijenata sa 201-400 mmHg, 12 pacijenata sa 401-600 mmHg i 6 pacijenata sa >601 mmHg.

Vrednosti P_{tcO_2} u 60. minutu, u odnosu na vrednosti P_{tcO_2} u 35. minutu, su gotovo sa indentičnim rezultatima ishoda rane.

Vrednosti $P_{tcO_2} < 200$ 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 ($RPI = \frac{PtcO_2 \text{ pedalno}}{PtcO_2 \text{ torakalno}}$) zbog velikog boja faktora koji utiču na nivo kiseonika u krvi i tkivu, a od merenja $PtcO_2$ se očekivalo da jasnije definišu prognozu lečenja 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%).

Pokazano je da vrednosti RPI- a ispod 0,20 su 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 i neuspeha HBO terapije.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Stefanović Z, Donfrid B, Jovanović T, Zorić Z, Radojević-Popović Radmila, Zoranović U. HYPERBARIC OXYGENATION IN PREVENTION OF AMPUTATIONS OF DIABETIC FOOT, Vojnosanitetski pregled (Beograd), 2018, *In Press*, DOI 15368.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija “TRANSKUTANI PARCIJALNI PRITISAK KISEONIKA U PROCENI EFIKASNOSTI HIPERBARIČNE OKSIGENE TERAPIJE ZA ISHOD LEČENJA DIJABETIČNOG STOPALA” kandidata Dr Zvezdana Stefanovića je značajno i aktuelno naučno delo, koje u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos. Studija koja je sprovedena za ovu disertaciju nastavak je ispitivanja iz oblasti hiperbarične medicine objavljenog u magistarskom radu pod nazivom „Hiperbarična oksigena terapija u lečenju

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

Efekti primenjene HBOT su kontrolisani transkutanom oksimetrijom predela ulkusa na stopalu i istovremeno drugom elektrodom postavljenom na pektoralni predeo. Ovakvim merenjem se dobija rezultat transkutane oksimetrije oslobođen kardiopumonalnog uticaja. Izračunavanjem regionalnog indeksa (torako-pedalnog) deljenjem vrednosti PtcO₂ dobijenog periulkusno na stopalu sa vrednosti PtcO₂ na torakalnoj elektrodi dobija se validan Regionalni perfuzioni index (RPI) pogodan za interpretaciju stanja oksigenacije u tkivu i poređenje sa drugim rezultatima.

Teoretski kod pacijenata sa dijabetičnom angiopatijom pri udisanju 100% kiseonika pri 1 ATA PtcO₂ iznosi 50 mmHg, a u hiperbaričnim uslovima od 2,5 ATA PtcO₂ iznosi 400 mmHg. Visoke vrednosti periulcerozne oksigenacije u toku HBOT siguran su znak dobre prognoze za izlečenje ishemične lezije stopala. Niske vrednosti PtcO₂ već u ranom toku tretmana bolesnika hiperbaričnim kiseonikom ukazuju na neuspeh lečenja ovom metodom i da je treba prekinuti.

Rezultati 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 rutinsku praksu. U radu je statističkim testiranjem dobijenih rezultata oksigenacije tkiva na dva mesta utvrđena visoka signifikantnost dobijenih vrednosti RPI sa ishodom lečenja.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su ostvareni, a predlozi koji proističu iz toga su doprinos metodologiji, koja se u našoj sredini još ne primenjuje, ili nije u domaćoj literaturi objavljena. Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijala, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da prihvati doktorsku disertaciju Dr Zvezdana Stefanovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Mentor:

Prof. dr Tomislav Jovanović, Medicinski fakultet u Beogradu

Komisija :

1. Prof. dr Dragan Marković, Medicinski fakultet u Beogradu, predsednik
2. Prof. dr Aleksandar Karamarković, Medicinski fakultet u Beogradu, član
3. Puk. Prof. dr Uroš Zoranović, Medicinski fakultet Univerzitet odbrane, Beograd, član