

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 22.12.2020. godine, broj 9700/12- SR, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena ishoda konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne mehaničke ventilacije kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom“

kandidata dr Snežane Rsovac, zaposlene u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Mentor je Prof. dr Branimir Nestorović, komentor je Prof.dr Ljiljana Šćepanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Dušica Simić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Dušan Mitrović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragan Mikić, profesor Medicinskog fakulteta VMA

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Snežane Rsovac napisana je na ukupno 85 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela, 10 grafikona i 8 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to akutni respiratorni distres sindrom kod dece, učestalost bolesti i epidemiologija. Navedena je podela akutnog respiratornog distres sindroma i fenotipi ove bolesti. Detaljno je navedena etiopatogeneza i patofiziologija akutnog respiratornog distres sindroma. Predstavljena je klinička slika sa pratećom laboratorjskom i radiografskom dijagnostikom, kao i patološki stadijumi akutnog respiratornog distres sindroma. Naveden je i uticaj utvrđenih patofizioloških mehanizama na terapijske mogućnosti u lečenju akutnog

respiratornog distres sindroma, kao i vladajuće smernice terapije ove bolesti kod dece. Kako je mehanička ventilacija jedan od osnova lečenja akutnog respiratornog distres sindroma u uvodu je detaljno objašnjena mehanička ventilacija uz fiziološke procese koji se odigravaju na plućima. Mehanička ventilacija je jasno definisana u uvodu, uz detaljnu klasifikaciju vrsta mehaničke ventilacije kao i kriterijume za primenu ove vrste terapije. Navedena je jasna koncepcija konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne ventilacije.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od: ispitivanja ishoda lečenja akutnog respiratornog distres sindroma konvencionalnom i visokofrekventnom oscilatornom mehaničkom ventilacijom, ispitivanja prediktivnosti indeksa oksigenacije koji je osnovni kriterijum za postavljanje dijagnoze akutnog respiratornog distres sindroma kod dece, ispitivanje prediktivnosti skorovanog rizika od smrti u jedinicama intenzivne tnege i terapije kao i ispitivanje komplikacija mehaničke ventilacije kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom u odnosu na vrstu mehaničke ventilacije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o restrospektivno-prospektivnoj studiji koja je sprovedena u Univerzitetškoj dečjoj klinici u Beogradu. Detaljno je opisan način postavljanja dijagnoze akutnog respiratornog distres sindroma kod dece, dijagnostičke procedure, terapijske procedure koje su jasno definisale način primene vrste mehaničke ventilacije kao i kao i kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 136 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Istraživanje je sprovedeno na 70 pacijenata, od kojih je u dobu odojčadi tj. do dvanaestog meseca života bilo 37 (52,85%) i predškolske dece uzrasta do 7.godine života kojih je bilo 33 (47,15%). Prosečna starost svih ispitivanih je iznosila 2,82 godine uz standardnu devijaciju

od 2,43 godine. Od svih ispitivanih zastupljenost muškog pola je iznosila 57,14% a ženskog pola 42,86%. Utvrđeno je da je pothranjenost ispod 10-tog percentila bila prisutna kod 12 bolesnika (17,14%).

Ispitivanjem mehaničke ventilacije praćene su varijable koje su se odnosile na ispitanike u vremenskom periodu od 72 sata sa praćenjem ishoda preživljavanja od 28 dana, odnosno tzv. kratki period ishoda. Utvrđeno jke da je prosečno vreme započinjanja mehaničke ventilacije za odojčad iznosilo 2,88 dana (SD, 1,4), za pretškolsku decu je iznosila 1.98 dana (SD, 2,2), a za celu grupu je iznosila 2,30 (SD, 3,014, mediana 1,0). Prosečna dužina trajanja mehaničke ventilacije za celu grupu je iznosila 11,79 dana (SD, 17,7, mediana 7), za odojčad je iznosila 17,40 dana (SD,25,6) a za pretškolsku decu 8,67 dana (SD, 10,4). Dani bez mehaničke ventilacije u toku kratkročnog praćenja ishoda u 28 dana kod preživelih je bilo $16,3 \pm 6,1$ dana a u grupi umrlih nije bilo ventilator slobodnih dana. Analizom moda mehaničke ventilacije nije nađena statistički značajna razlika u ishodu lećenja u odnosu na konvencionalnu i visokofrekventnu oscilatornu mehaničku ventilaciju ($p > 0,05$, OR 1,82, 95%CI 0,43-7,73). Muški pol i šok su bili statistički značajni za ishod kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom i univarijabilnom i multivarijabilnom analizom. Za muški pol multivarijabilnom analizom $p < 0,05$, OR 3,255, 95% CI 1,09-9,69. Za šok multivarijabilnom analizom $p < 0,001$, OR 0,14, 95% CI 0,04-0,47.

Analiza prediktivnog faktora za preživljavanje u jedinicama intenzivne nege PRISM III skora pokazala je da je srednja vrednost na prijemu kod preživelih iznosila $10,87 \pm 6,05$, kod umrlih je iznosila $15,94 \pm 4,53$, i nađena je statistički značajna razlika vrednosti PRISM skora u odnosu na ishod ($p < 0,05$). Analizom moda ventilacije i vrednosti PRISM III skora u prvom satu mehaničke ventilacije nađena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$), vrednosti su veće u grupi lećenih visokofrekventnom oscilatornom ventilacijom. Analizom Mann-Whitney testa na PRISM skor i mod ventilacije takođe je utvrđena statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Takođe je utvrđena statistička značajnost vrednosti PRISM III skora i razvoja sepse tokom lećenja Mann-Whitney testom ($Z = -2,92$, $p < 0,05$). Nije utvrđeno da PRISM III skor ima prediktivnu vrednost na razvoj multisistemskog organskog popuštanja, ventilator-udružene pneumonije, bubrežne insuficijencije i atelektaza. Pearsonovom korelacijom nije utvrđena povezanost vrednosti PRISM III skora i trajanja mehaničke ventilacije ($p > 0,05$).

Analiza indeksa oksigenacije na osnovu Shapiro-Wilk testa (ili Kolmogorov-Smirnov) utvrđeno je da je indeks oksigenacije u prvom satu mehaničke ventilacije za odojčad u skladu sa normalnom raspodelom, prosečna vrednost je iznosila 14,17 (95% CI, 11,94-16,41). Testiranjem normalnosti za indeks oksigenacije u prvom satu mehaničke ventilacije kod predškolske dece utvrđeno je da se i on ponaša u skladu sa normalnom raspodelom , prosečna vrednost 12,71 (95% CI, 10,68-14,75). Na osnovu Shapiro-Wilk testa možemo da se u celom uzorku takođe indeks oksigenacije ponaša u skladu sa normalnom raspodelom, prosečne vrednosti 14,01 (SD, 5,34). Analizom uticaja vrednosti indeksa oksigenacije u prvom i trećem danu mehaničke ventilacije na ishod lečenja utvrdili smo da je indeks oksigenacije u trećem danu pokazao visoku signifikantnost kao prediktor za mortalitet (OR, 256,5, 95% CI, 27,1-2424, $p < 0,001$; pozitivna prediktorna vrednost 0,905; negativna prediktorna vrednost 0,964). ROC analiza je korišćena za utvrđivanje prediktorne vrednosti indeksa oksigenacije u prvom i trećem danu mehaničke ventilacije. Indeks oksigenacije u prvom danu nije imao statističku značajnost (AUC=0,634, $p > 0,05$). Indeks oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije pokazao je snažnu prediktivnu moć za ishod kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji obolelih od akutnog respiratornog distres sindroma (AUC=0,919, $p < 0,001$). U ispitivanju je utvrđena i cut off vrednost indeksa oksigenacije u prvom danu od 14,30 (AUC=0,634, 95% CI, 0,504-0,764). Indeks oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije u ovom istraživanju je imao cut off vrednost 17,10 (95% CI, 0,838-1,000). Prema PALICC kriterijumima smatra se da svaka vrednost veća od 16 indeksa oksigenacije predstavlja cut off vrednost i značajna je za povećanje smrtnosti. Kaplan-Meier analizom preživljavanja nađena je u grupi sa indeksom oksigenacije većim od 17 da je medijana preživljavanja iznosila 6 dana (IQR, 5-7 dana).

Analizom značajnosti komplikacija na ishod lečenja utvrđena je značajnost hipoventilacije, sepse, kardiovaskularne insuficijencije, multisistemskog organskog popuštanja i akutne bubrežne insuficijencije ($p < 0,05$). Hipoventilacija nije bila uslovljena modom mehaničke ventilacije ($p > 0,05$). Kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije razvoj tenziona traume je bio statistički značajan ($p < 0,05$) a razvoj hiperventilacije je bio učestaliji kod pacijenata na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji ($p < 0,05$). Osim kardiovaskularne insuficijencije koja je bila statistički značajno prisutnija kod dece starije od godinu dana ($p < 0,05$), ostale komplikacije (hipoventilacija, hiperventilacija, tenziona traumem atelektaza, ventilator udružena pneumonija, sepsa, multisistemsko organsko popuštanje i bubrežna insuficijencija) nisu bile statistički značajno različite u odnosu na starost pacijenata. Analizom komplikacija u

odnosu i na uzrast i na mod mehaničke ventilacije nađena je veća učestalost atelektaza i hipoventilacije kod odojčadi na visokofrekventnoj oscilatornom ventilaciji ($p < 0,05$), dok je kardiovaskularna insuficijencija bila statistički značajno zastupljena kod pretškolske dece na konvencionalnoj mehaničkoj ventilaciji ($p < 0,05$).

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do danas, nijedna studija u Srbiji nije upoređivala modove mehaničke ventilacije kod dece. Uopšteno veoma malo studija je sprovedeno kod dece a da se odnose na mehaničku ventilaciju. Takođe, ovo je prva studija koja se vodi novim kriterijumima u dijagnostikovanju akutnog respiratornog distres sindroma kod dece (PALICC konsenzus, 2015). Slično drugim, originalnim, validacionim studijama koje su sprovedene kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom i ova studija je ukazala na etiologiju razvoja akutnog respiratornog distres sindroma (Kim i sar., 2020, Orloff i sar., 2019). Ispitivanjem inicijalnih parametara mehaničke ventilacije u ovoj studiji vrednosti za konvencionalnu mehaničku ventilaciju (pozitivnog end-ekspiratornog pritiska, vršnog inspiratornog pritiska, srednjeg pritiska u disajnim putevima, inspiratorne frakcije kiseonika i inspiratornog volumena) su bile slične kao i u studijama koje su ispitivale protektivnu mehaničku ventilaciju kod dece (Kim i sar., 2020, Khemani i sar., 2019). Inicijalni parametri za visokofrekventnu oscilatornu mehaničku ventilaciju u ovoj studiji se takođe nisu razlikovali od onih u slično dizajniranoj studiji kod dece (Chattopadhyay i sar., 2019). Trajanje mehaničke ventilacije kod dece u ovoj studiji su takođe slična sa rezultatima objavljenim u drugim studijama (Gupta i sar., 2019, Chattopadhaya i sar., 2020, Kim i sar., 2020). Ishod u lečenju u periodu od 28 dana nije bio u ovoj studiji statistički uslovljen modom mehaničke ventilacije. Ovakve zaključke podupiru prethodne studije koje takođe nisu našle statističku značajnost (El-Nawawy, 2017, Goligher i sar., 2017) i za razliku od studije u kojoj je statistički značajniji smrtni ishod kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije ali koje je uslovljeno dizajnom studije koja je zanimala hemodinamiku i perfuziju (Gupta i sar., 2019).

Ispitivanjem prediktivnog skor sistema za jedinice pedijatrijske intenzivne nege tj. PRISM skora u ovoj studiji potvrđena je prediktivnost kroz statistički značajnu razliku u vrednostima prediktivnog skora i ishoda. Ovi rezultati su slični dobijenim u prethodnim studijama (Kim i sar., 2020, Anton i sar., 2003). Ipak je iznenađujuće mali broj studija koje su ispitivale pedijatrijski akutni respiratorni distres sindrom i PRISM skor (Zhang i sar., 2012, Bateman i sar., 2016). U pogledu prediktivnosti naše vrednosti su slične kao i u ovim studijama. U

studiji Kesici i sar. iz 2020 godine, nije nađena prediktivna značajnost PRISM skora za ishod lečenja kod dece na mehaničkoj ventilaciji, ali je u ovoj studiji ispitivanje sprovedeno u nestratifikovanim grupama sa velikim udelom kardiovaskularne insuficijencije, a takođe autori naglašavaju da varijable za PRISM skor nisu uslovljene mehaničkom ventilacijom. Međutim cilj ove studije koju je sprovedena u Srbiji, bio je upravo da se razluči patofiziološki mehanizam pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma i uticaj mehaničke ventilacije kroz inflamatorne mehanizme biotraume. Ispitivanjem uticaja PRISM skora nađena je statistička značajnost na razvoj kardiovaskularne insuficijencije i sepse.

Najznačajnije otkriće tokom ove studije bilo je utvrđivanje visoke statističke značajnosti indeksa oksigenacije u trećem danu mehaničke ventilacije na ishod lečenja u periodu od 28 dana. PALICC kriterijumi prepoznaju indeks oksigenacije kao vodeći parametar za utvrđivanje stepena oštećenja plućne funkcije u definisanju pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma. U istraživanju Hammonda i sar., 2017, vrednost indeksa oksigenacije iznad 16 predstavlja granicu, i u odnosu na nju povećava se smrtnost. U sličnoj studiji ova vrednost je manja i iznosi 15 (Khemani i sar.,2019). U srpskoj studiji vrednost iznad 14 u prvom danu mehaničke ventilacije i iznad 17 u trećem danu mehaničke ventilacije predstavljaju nađene cut off vrednosti. Kako su prethodne studije ukazale na porast smrtnosti udruženu sa pogoršanjem oksigenacije u prvih 24 sata tako i vrednosti naše studije ukazuju na značajnost vrednosti indeksa oksigenacije kroz vreme (Yehya i sar. 2018). Ali takođe, u srpskoj studiji nije utvrđena statistička značajnost u ishodu lečenja bez obzira na mod ventilacije, što je u saglasnosti sa sličnim studijama (Wong i sar.,2019, Ferguson i sar., 2013).

U pogledu rezultata koji se odnose na komplikacije mehaničke ventilacije i moda mehaničke ventilacije nisu nađene statističke značajnosti osim veće učestalosti tenzionih trauma kod visokofrekventne oscilatorne ventilacije i veće učestalosti hiperventilacije kod konvencionalne mehaničke ventilacije. Slični rezultati koji se odnose na komplikacije uslovljenošću modom su nađene i u drugim studijama (Chattopadhyay i sar., 2020, El-Nawawy i sar.,2017).

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

*Rsovac S, Milošević K, Plavec D, Todorović D, Šćepanović L. **Third-Day Oxygenation Index is an Excellent Predictor of Survival in Children Mechanically Ventilated for***

Acute Respiratory Distress Syndrome. Risk Manag Healthc Policy. 2020; 13:1739-1746.(M21, IF=2.429).

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena ishoda konvencionalne i visokofrekventne oscilatorne mehaničke ventilacije kod dece sa akutnim respiratornim distres sindromom“ dr Snežane Rsovac, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razvoju mehaničke ventilacije kao savreme terapije u lečenju pedijatrijskog akutnog respiratornog distres sindroma.

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

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Snežane Rsovac i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 21.02.2021.

Članovi Komisije:

Prof. dr Dušica Simić

Prof. dr Dušan Mitrović

Mentor:

Prof. dr Branimir Nestorović

Komentor:

Prof. dr Ljiljana Šćepanović

Prof. dr Dragan Mikić
