

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2020. godine, broj 9700/09-AM, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Procena efikasnosti manevra regrutovanja alveola kod pedijatrijskih pacijenata tokom opšte anestezije“

kandidata dr Ane Mandraš, zaposlene na Institutu za majku i dete „dr Vukan Čupić“, Beograd. Mentor je Prof. dr Predrag Minić. Komentor je Prof.dr Dušica Simić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

- 1.Prof. dr Miomir Jović, Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“, Katedra Hirurgija sa anesteziologijom, Medicinski fakultet Beograd
- 2.Prof. dr Snežana Žunić, Institut za patofiziologiju, Katedra patološka fizologija, Medicinski fakultet Beograd
- 3.Doc.dr Miodrag Vukčević, Kliničko bolnički centar Zemun, Katedra interna medicina, pulmologija, Medicinski fakultet Beograd
- 4.Doc. dr Ivan Soldatović, Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet Beograd
- 5.Prof. dr Ivana Budić, Klinika za anesteziju i intenzivnu terapiju, Klinički centar Niš, Katedra za Hirurgiju i Anesteziologiju i reanimatologiju, Medicinski fakultet Niš

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 Ane Mandraš napisana je na ukupno 90 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 7 tabela, 5 grafikona i 13 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji.

U **uvodu** su predstavljene razvojne fiziološke i strukturne specifičnosti respiratornog sistema dece, opisan je uticaj opšte anestezije na funkciju pluća u dečijem uzrastu, pojava atelektaza i uloga pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma (*positive end expiratory pressure* - PEEP) u reeraciji alveola. U sklopu uticaja opšte anestezije na funkciju pluća objašnjene su promene funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, ventilaciono-perfuzionog odnosa, gasne razmene, komplikanse i otpora u disajnim putevima koje dovode do promena u plućnoj funkciji dece u opštoj anesteziji. Objašnjen je mehanizam nastanka atelektaza i posledice intraoperativno nastalih atelektaza na postoperativnu funkciju pluća. U delu vezanom za primenu PEEP-a tokom opšte anestezije i mehaničke ventilacije predstavljena su dosadašnja saznanja o njegovoj primeni u dečijoj i adultnoj populaciji, načini upotrebe i mehanizmu delovanja na pluća. Na kraju je napravljena paralela sa rezultatima eksperimenta na životinjama koji su bili ideja za temu i kreiranje protokola ispitivanja u ovoj disertaciji.

Ciljevi rada su precizno definisani i zasnovani na dosadašnjim saznanjima o efektu PEEP-a na oksigenaciju, eliminaciju ugljen dioksida, intrapulmonalni šant, plućnu komplikansu, hemodinamiku, pritiske u disajnim putevima.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj, interventnoj randomizovanoj kliničkoj studiji. Detaljno je opisan način izbora ispitanika odnosno kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz studije. Detaljno je opisan protokol titracije PEEP-a: dvadeset minuta pre kraja operacije u I grupi PEEP je povećavan za 2 cmH₂O na svaki peti udah do vrednosti 11 cmH₂O. PEEP od 11 cmH₂O je održavan tokom 2 minute.

Potom je na svaki peti udah PEEP smanjivan za po 2 cmH₂O do vrednosti 5 cmH₂O, ventilacija sa PEEP-om od 5 cmH₂O je održavana do ekstubacije. Definisani su parametri praćenja studije kao i način prikupljanja podataka. Svim pacijentima je uzimano 0,5ml arterijske krvi iz kojih su dobijeni pokazatelji gasne razmene a pomoću monitoringa koji je deo softvera aparata za anesteziju su praćene promene plućne mehanike. Svim pacijentima je kontinuirano praćena hemodinamika i pristisci u disajnim putevima tokom procedure titracije pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma. Jasno su definisani kriterijumi za prekidanje studije. Statistička obrada podataka uključivala je primenu standardnog softverskog paketa i odgovarajući izbor testova.

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

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

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije pokazatelje koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 102 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Sprovedenim ispitivanjem utvrđeno je da primenjena titracija PEEP-a ima pozitivan efekat na postoperativnu funkciju pluća. Analizom svih ispitivanih parametara pokazana je statistički značajna razlika između ispitivane i kontrolne grupe kao i u ispitivanoj grupi pre i posle titracije što je prikazano odgovarajućim tabelama. Pokazano je da je nakon titracije PEEP-a došlo do poboljšanja oksigenacije i eliminacije ugljen dioksida kao i smanjenja intrapulmonalni šant u ispitivanoj grupi u odnosu na kontrolnu grupu. Utvrđeno je značajno poboljšanje mehanike disanja u ispitivanoj grupi iskazano porastom komplijanse pluća u odnosu na kontrolnu grupu. Sprovedenom studijom pokazano je da primenjene vrednosti PEEP-a ne kompromituju hemodinamiku pacijenta niti dovode do prekomernog povećanja pritiska u disajnim putevima te su sigurne za primenu u ovoj uzrasnoj grupi. Studijom nije dokazano da primenjena titracija smanjuje incidencu postoperativne desaturacije.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Više od tri decenije PEEP se koristi za poboljšanje funkcije pluća kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji. Uglavnom smatra se da u opsegu od 7-15 cmH₂O treba da prevenira perioperativnu deterioraciju funkcije pluća. (Neves i sar, 2009) Poslednji vodiči koji se odnose na mehaničku ventilaciju dece i upotrebu PEEP-a preporučuju primenu PEEP-a od 3 do 5 cmH₂O kod dece sa zdravim plućima i titraciju PEEP-a kao način prevencije kolapsa alveola ali još uvek nije jasno definisano do kojih vrednosti i kako treba titrirati PEEP u cilju preveniranja perioperativnog kolapsa alveola. (Kneyber MC i sar, 2017) Naše istraživanje je imalo za cilj da utvrdi kakav efekat ima postepena ushodna i nishodna titracija PEEP-a od 5 do 11 cmH₂O na funkciju pluća, a shodno tome i da odgovori na pitanje ima li smisla koristiti je kao preventivni manevar tokom opšte anestezije. Za praćenje promena uzrokovanih titracijom PEEP-a koristili smo metode koje su lako dostupne kliničarima i koje se koriste u svakodnevnoj praksi.

Za procenu oksigenacije određivan je PaO₂/FiO₂ odnos. Opisana titracija PEEP-a je popravila PaO₂/FiO₂ kod dece u ispitivanoj grupi, efekat koji je sličan studijama sprovedenim na životinjama i ljudima koje su koristile vrednosti pritiska (u zavisnosti od studije) od 5 do 25 cmH₂O. (Michelet i sar, 2005, Ambrosi i sar, 2013, Wirth i sar, 2015, Spadaro i sar, 2016) Iako su rezultati studije slični navedenim, ne možemo da ignorišemo suprotne podatke. (Schumann i sar, 2011, Wetterslev i sar, 2001, Scohy i sar, 2009) Razlika između ovih podataka je mogla da nastane usled različitih uslova ispitivanja u smislu supstrata pluća u laboratorijskim uslovima (trenutno kreirane atelektaze) ili pridružene bolesti pacijenata. Međutim, zvanični udžbenici koji govore o problematici upotrebe PEEP-a u mehaničkoj ventilaciji navode činjenicu koju treba imati na umu u svakodnevnom radu a to je da PEEP modifikuje PaO₂/FiO₂ i shodno tome jedna ista vrednost indeksa može da se dobije pod potpuno različitim respiratornim uslovima. (Marini i sar, 2010) Iz tog razloga se nekada javi klinički problem nepostizanja željene oksigenacije pri manipulaciji PEEP-om. Međutim, ono što nas kao kliničare interesuje je pitanje: da li je poboljšanje oksigenacije znak reaeracije alveola? Prema dosadašnjim ispitivanjima najverovatniji odgovor na ovo pitanje je "ne". Kako je pokazano u eksperimentalnim uslovima poboljšanje oksigenacije nije uvek posledica reaeracije bezvazdušnih delova pluća, već može biti posledica povećanog protoka krvi kroz njih. Tako da, u kliničkim uslovima, prilikom evaulacije funkcije pluća oksigencija ne bi trebalo da bude jedini marker.

Kada govorimo o eliminaciji CO₂ uloga PEEP-a, kao distenzionog pritiska je da održava otvorene disajne puteve i na takav način da povećava alveolarnu ventilaciju. U studiji je eliminacija ugljen dioksida poboljšana nakon titracije PEEP-a što je slično rezultatima u dostupnoj literaturi. (Michelet i sar, 2005, Rusca i sar, 2003, Ondestend i sar, 2005) Važno je napomenuti da postoje ispitivanja u kojima primena PEEP-a nije dovela do bolje eliminacije ugljen dioksida.(Cruces i sar, 2013)Verovatno objašnjenje za ovakav efekat leži u činjenici da na nastanak i eliminaciju CO₂ kao krajnjeg produkta metabolizma, utiče veliki broj faktora (koji mogu da se jave u kliničkim stanjima) ne samo mehnaička ventilacija pluća.

Za procenu promena fiziološkog šanta u plućima koršćen je alveolo-arterijski gradijent P(A-a)O₂. U studiji je titracija PEEP dovela do smanjenja fiziološkog šanta štoj je slično dostupnim rezultatima iz literature koji se odnose i na laboratorijske uslove i na ispitivanja na ljudima (Ambrosi i sar, 2013,Cujec i sar, 1993, Marvel i sar, 1986). P(A-a)O₂ je jednostavan i pouzdan pokazatelj promena fiziološkog šanta kod kardiorespiratorno stabilnih pacijenata pri konstantnom FiO₂. Dostupan je izračunavanju u svakodnevnom radu prema formuli $P(A-a)O_2 = (FiO_2 \times 713 - PaCO_2 \times 1,25) - PaO_2$.

Kao pokazatelj mehanike pluća koristili dinamsku komplijansu. Pomoću ovog pokazatelja promene respiratorne mehanike se uočavaju odmah, pored kreveta pacijenta, ne zahtevaju nikakvo proračunavanje zato što je inkorporiran softverski na velikom broju ventilatora i direktno se očitava sa monitora. Kao što je prikazano u rezultatima, dinamska komplijansa pluća se poboljšala u ispitivanoj grupi nakon titracije PEEP-a kao i upoređujući sa kontrolnom grupom. Slični rezultati su objavljeni i u eksperimentima na životinjama. Titracija PEEP-a od 5,10,15 i/ili 20 cmH₂O kod životinja je dovela do porasta komplijanse pluća.(Ambrosi i sar, 2013, Michelet i sar, 2005, Cagle i sar, 2017) U ispitivanjima na ljudima, skoro objavljena studija kod odraslih osoba ASA I i II statusa, bez kardiorespiratornog komorbiditeta je pokazala da titracija PEEP-a od 4 do 12 cmH₂O dovodi do poboljšanja komplijanse pluća.(Wang i sar 2019) Kada govorimo o deci sa zdravim plućima i ideje o preventivnoj primeni PEEP-a, podaci u literature su ograničeni. Primena PEEP-a od 5 cmH₂O kod dece do 15 godina (median 4 godine) dovodi do popravljanja plućne komplijanse.(Cruces i sar, 2018) Većina studija objavljenih ranije na tu temu koristila je PEEP 4-5 cmH₂O i dala iste rezultate kao i napred pomenuta.

Saznanje o potencijalnom riziku od nastanka braotraume među kliničarima, ograničava uporebu visokih vrednsoti PEEP-a. Kako je pokazano u eksperimentima na životinjama, distezioni pritisci koji bi indukovali barotraumu su mnogo viši od onih koje smo mi koristili u našem istraživanju.(Fernandez-Garcia i sar, 2013) U pomenutoj studiji, čak i sa PEEP-om od

20 cmH₂O, visok inspiratorni pritisak preko 60 cmH₂O je bio faktor koji je doveo do pneumotoraksa kod laboratorijskih životinja. Faktor sigurnosti našeg ispitivanja je bio iznenadni porast vršnog pritiska preko 30 cmH₂O. Maksimalno izmereni vršni pritiska u studiji je 17 cmH₂O i maksimalni primenjeni PEEP je bio 11 cmH₂O. Nije zabeležen ni jedan slučaj desaturacije niti pneumotoraksa u ispitivanoj grupi.

Iako primena PEEP-a ima povoljan efekat na plućnu funkciju svakako treba razmotriti njegov potencijalno negativni efekat na hemodinamiku. Tokom titracije PEEP-a nismo zabeležili ni jedan slučaj hipotenzije niti bradikardije koji bi ukazivao na kompromitovanu srčanu funkciju. Svi pacijenti u eksperimentalnoj grupi su bili hemodinamski stabilni.

Upoređivanjem naših rezultata sa dostupnom literaturom naišli smo na interesantne podatke. U sistematskom pregledu literature (n = 10) u kome je analiziran hemodinamski efekat primene niskog PEEP (med 0, IQR 0-5) u odnosu na visok PEEP (med 10, IQR 3-20) kod laboratorijskih životinja bez plućne bolesti u samo dve studije primena visokog PEEP-a nije uzrokovala hipotenziju ni bradikardiju.(Algera i sar,2017) U drugoj studiji na životinjama titracija PEEP-a do 20 cmH₂O tokom 15 minuta je dovela do redukcije udarnog volumena srca, srčanog indeksa, sistemskog i plućnog vaskularnog otpora kada je dostignut nivo PEEP-u od 20 cmH₂O. Međutim, ove promene nisu bile klinički evidentne niti značajne. Životinje su bile hemodinamski stabilne bez ikakve razlike u SF i MAP-u prilikom unutrašnjeg i međugrupnog poređenja.(Ambrosi i sar, 2013) Slično, kod hemodinamski stabilne dece nakon operacije urođene srčane mane prilikom primene PEEP-a od 4-20 cmH₂O došlo je do pada srčanog indeksa ali ovaj nalaz, takođe, nije bio klinički značajan.(Ingramo i sar, 2014, Levett i sar, 1983)

Način na koji se manipuliše PEEP-om izgleda da ima uticaja na hemodinamiku. Čini se da sporu titracija PEEP-a izaziva manju cirkulatornu depresiju.⁹³ Ovo zapažanje su ilustrovale kolege u studiji u kojoj su upoređivale sporu titraciju PEEP-a do 15 sa brzim titriranjem do 10 i 20 cmH₂O. Prvi opisani način je izazvao manju depresiju cirkulacije.(Odensted i sar, 2005) Za problematiku načina ventilacije pacijenta i hemodinamskog efekta PEEP-a značajano je istaći da ventilatorna strategija malim volumenima i niskim pritiscima ima uticaj na izostanak negativnog efekta PEEP-a na hemodinamiku.(Berger i sar 2018, Berger i sar 2016) Ovaj podatak je važan za tumačenje odsustva hemodinamskog efekta u našoj studiji zato što je naš protokol ventilacije upravo i dizajniran kao protektivan.

Kao što je navedeno u uvodnom delu, postoperativna desaturacija je sigurno najčešća postoperativna komplikacija kod dece.. U studiji je bilo ukupno 5 slučajeva desaturacije i ovaj podatak nije statistički značajan. Kod svih pacijenata izmerene vrednosti SpO₂ nisu bile ispod

94% nisu trajale duže od 30 sekundi. Pojedinačnom analizom slučajeva uzroci desaturacije su bili sledeći: kod jednog pacijenta u I grupi razlog je bila hipotermija, kod jednog pacijenta u K grupi razlog je bila centralna depresija disanja a kod ostala 3 pacijenta u K grupi, desaturacija je nastala na operacionom stolu po ekstubaciji. Da bi doneli validnije mišljenje vezano za ovu opsrevaciju potrebno je osmisliti drugi studijski dizajn.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. Mandras A., Soldatovic I., Sujica M., Markovic D., Paunovic Z., Minic P. Slow PEEP Titration during General Anesthesia with Muscle Paralysis Improves Lung Function without Compromising Hemodynamic Stability in Preschool Children: Randomized Control Clinical Trial. Iran J Pediatr, 2019; doi: 10.5812/ijp.92269

2. Ana Mandras, Maja Sujica, Nikola Stankovic, Sladjana Vasiljevic, Vesna Milojkovic, Dusica Simic. Stepwise Slow Titration of Positive End-Expiratory Pressure 20 minutes Before The End of General Anaesthesia Improves Lung Mechanics in Children: A Randomized Open Label Clinical Trial. Iran J Pediatr, 2020; in press (accepted June 7th)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Procena efikasnosti manevra regrutovanja alveola kod pedijatrijskih pacijenata tokom opšte anestezije“ dr Ane Mandraš predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju preventivnog uticaja pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma kod dece tokom opšte anestezije i mehaničke ventilacije pluća. Uvidom u dostupnu svetsku literaturu, mali je broj studija ovog tipa sprovedenih na deci, većina podataka koji su služili za formiranje preporuka o primeni pozitivnog pritiska na kraju ekspirijuma je preuzeta iz ispitivanja na adultnoj populaciji i prilagođena kliničkom radu sa decom. Isto tako, prema trenutnom saznanju autora, na našim prostorima do sada nije bilo sličnih ispitivanja u dečijoj populaciji. Ispitivana metoda postepenog povećanja PEEP-a za 2 cm H₂O je jednostavna i lako primenljiva u svakodnevnom kliničkom radu. Predstavlja bezbednu strategiju modifikacije funkcije pluća, prevencije atelektaza i optimizacije komplijanse pluća.

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 Ane Mandraš i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 20.07.2020.

Članovi Komisije:

Prof. Dr Miomir Jović

Prof. dr Snežana Žunić

Prof. dr Ivana Budić

Doc. Dr Miodrag Vukčević

Doc. Dr Ivan Soldatović

Mentor:

Prof.dr Predrag Minić

Komentor:

Prof dr Dušica Simić