



Примљено: 8.8.2022.		
Орг. јед.	Број	Прилог

ИЗВЈЕШТАЈ
о оцјени урађене докторске дисертације

І ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 141. закона о високом образовању („Службени Гласник Републике Српске“ број: 67 /20), члана 54 Стаута Универзитета у Бањалуци, члана 18 Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци, на десетој редовној сједници одржаној 22.06.2022 године, донијело је одлуку број 18/3. 563/2022. донијело је одлуку о именовану Комисије за оцјену урађене докторске дисертације кандидата мр сц.мед. Милошевић Драгана под називом „ Утицај хемодинамских параметара на церебралну оксиметрију код каротидних ендартеректомија“, у саставу :

1. Проф др Милан Симатовић, редовни професор, ужа научна област Хирургија, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, предсједник
2. Проф др Нербојша Лађевић, редовни професор, ужа научна област Анестезиологија, Медицински факултет Универзитета у Београду, члан
3. Проф др Драгана Лончар Стојиљковић, редовни професор, ужа научна област Анестезиологија, Медицински факултет Универзитета у Бањалуци, члан

ІІ ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

- 1) Драган (Миодраг) Милошевић
- 2) 13.09.1966 године, Сарајево, БиХ
- 3) Универзитет у Бањалуци, Медицински факултет, Постдипломски студиј, стечено звање – магистар медицинских наука
- 4) Медицински факултет у Бањалуци, магистарски рад под насловом :
„ Предности суперфицијалног блока цервикалног плексуса над општом ендотрахеалном анестезијом код каротидних ендартеректомија“ одбрањена

дана 07.12.2012 године.

Научна област Хирургија /Анестезиологија

5) Научна област : Хирургија/Анестезиологија

III УВОДНИ ДИО ОЦЈЕНЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

- 1) Назив докторске дисертације мр сц Милошевић Драгана је „Утицај хемодинамских параметара на церебралну оксиметрију код каротидних ендартеректомија“
- 2) Тема докторске дисертације је прихваћена одлуком Научно-наставног вијећа Медицинског факултета Универзитета у Бањалуци редни број 18/3.485/2017 дана 20.06.2017 године, а Сенат Универзитета у Бањалуци одлуком број 02/04 – 3.3456/67/17, дана 30.11.2017 године је дао сагласност о оцјени подобности теме, кандидата и ментора за израду докторске дисертације на Медицинском факултету у Бањалуци кандидата мр сц Милошевић Драгана под насловим „ Утицај хемодинамских параметара на церебралну оксиметрију код каротидних ендартеректомија “
- 3) Садржај докторске дисертације је изложен у следећим поглављима:
 - 1) Увод дисертације је написан на 22 стране
 - 2) Хипотеза је написана на 1 страни
 - 3) Циљ рада је написан на 1 страни
 - 4) Материјал и методе рада су написани на 4 стране
 - 5) Резултати су написани на 50 страна
 - 6) Дискусија је написана на 22 стране
 - 7) Закључци су написани на 1 страни
 - 8) Литература је написана на 12 страна
 - 9) Листа скраћеница је написана на 2 стране
 - 10) Прилози су написани на 13 страна
 - 11) Биографија је написана на 1 страни
- 4) Докторска дисертација кандидата мр сц Милошевић Драгана је написана на 145 страна, латиничним писмом у фонту *Times New Roman* . На почетку се налази 8 страна које нису нумерисане а које се односе на наслов дисертације, кључне ријечи дисертације (на српском и енглеском језику), захвалницу, сажетак (на српском и енглеском језику) и садржај. Садржи 80 табела и 34

слике. У поглављу са литературом цитиран је 131 литературни извор. На крају се налази листа скраћеница, прилози, биографија те потписане изјаве о ауторству, изјава којом се овлашћује Универзитет у Бањалуци да дисертацију учини јавно доступном и изјава о идентичности штампане и електронске верзије дисертације. Дисертација садржи 10 поглавља.

IV УВОД И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

У **првом поглављу** дисертације (Увод стр. 1 - 22) истакнути су разлози са спровођење овог истраживања. Након кратког историјског прегледа, истакнути су механизми ауторегулације кардиоваскуларног система и ауторегулације церебралног протока. Детаљно су описани патофизиолошки механизми који доводе до церебралне исхемије. У поглављу о каротидној ендартеректомији дат је осврт на историјски аспект, индикације, контраиндикације, хируршке технике као и анестезиолошке технике које се примјењују код ових операција. Посебан осврт је дат на мониторинг церебралне перфузије као и начине протекције мозга периперативно, са нагласком на њихову сензитивност и специфичност, приступачност као и “*cost effect*”. У поглављу о церебралној оксиметрији дат је детаљан опис “*NIRS*” (*near infrared spectrometry*) методе на којој се заснива праћење церебралне оксиметрије. Наведени су детаљни физички принципи на којима се заснива ова метода, принцип функционисања, сензитивност и специфичност, индикације и контраиндикације за употребу, те техничке карактеристике *INVOS* монитора који је кориштен у студији. У завршном дијелу увода су прецизно описани начини контроле крвног притиска у каротидној хирургији, те ризико фактори који у периперативном периоду могу довести до хемодинамске нестабилности те као коначни исход резултирати цереброваскуларним инцидентом.

У **другом поглављу** (циљеви и хипотезе стр. 23.) истраживања, јасно су прецизирани циљеви, у циљу утврђивања и провјере постављених хипотеза : односу између церебралне оксигенације и перфузије, утицају хемодинамске нестабилност на периперативне компликације, те оптималном мониторингу, врсти анестезије и фармаколошким агенсима за постизање хемодинамске стабилности. Да би се извела реконструкција каротидне артерије, мора се привремено обуставити проток крви кроз њу. Та чињеница намеће неколико

битних питања : Да ли мозак може да поднесе привремену исхемију без функционалних и структурних лезија? Да ли се ова исхемија може смањити, укинути, или ублажити њене последице? Кључни моменат у развоју каротидне хирургије је подразумевао кршење једне догме – да перфузија мозга не смије да се прекине на више од три минуте, јер се након тог периода јављају иреверзибилна оштећење неурона. Постоје бројне методе и начини којима се током захвата на каротидним крвним судовима процјењује церебрални проток, као и мождане функције. Најосновнији су : интраоперативни неуролошки статус болесника, ретроградно крварење и притисак, електроенцефалограм (ЕЕГ), соматосензорни евоцирани потенцијали (ССЕП), транскранијални Доплер, те као нова техника НИР („ *near infra red* “) спектроскопија. Крвни судови исхемичне зоне мозга су максимално дилатирани, тако да крвни проток директно зависи од перфузионог притиска. Када се ендартеректомија изводи у регионалној анестезији, крвни притисак даје у просјеку више вредности, нарочито у фази клемовања. У таквој ситуацији се церебрална перфузија боље одржава, али је и ризик од кардиолошких компликација већи. Епизоде хипотензије, чешће у општој анестезији, компромитују и церебралну и миокардну циркулацију, те условљавају чешћу употребу вазопресора, која може имати потенцијалне негативне ефекте на миокард.

Анестезиолошки циљеви код каротидне ендартеректомије укључују протекцију мозга и срца од исхемијског оштећења, контролу срчане фреквенце и крвног притиска, сигуран „*airway*“, те одсуство боли код пацијента. Ове циљеве треба испунити имајући на уму један циљ из „другог плана“, не мање важан, а то је имати будног и кооперативног пацијента (барем на крају операције), због преко потребне неуролошке процјене. Треба да се нагласи важност преоперативне визите, са детаљним упознавањем комплетног здравственог стања пацијента, са посебним акцентом на кардиоваскуларни систем, укључујући серије понављаних мјерења крвног притиска и фреквенце, са циљем одређивања прихватљивог распона тих параметара интра и постоперативно. Препорука је не дозволити дисконтинуитет актуелне кардиолошке и антиагрегационе терапије периперативно[1]. Пацијент на дан операције треба бити опуштен, кооперативан и смирен јер је анксиозност и страх уско повезана са

неконтролисаном реакцијом кардиоваскуларног система (повећање крвног притиска и пулса), односно повећањем потрошње кисеоника у миокарду, које директно корелира са учесталошћу интраоперативних инцидената[2-8]. Каротидна ендартеректомија се традиционално изводи у општој ендотрахеалној анестезији. У посљедњој декади прошлог вијека развија се појачани интерес за каротидним ендартеректомијама у регионалној анестезији. Избор анестезиолошке технике још увијек је дискутабилан. Општа ендотрахеална анестезија у каротидној хирургији има неке предности : смањена метаболичка активност мозга са бољом протекцијом код краткотрајне исхемије, већи комфор са мање стреса и за хирурга и за пацијента [9,10], те осигуран зрачни пут. Основни недостатак опште ендотрахеалне анестезије је обавезан додатни мониторинг церебралне перфузије који је по правилу скуп, уз све друге компликације које са собом носи општа ендотрахеална анестезија. Регионална анестезија има своје предности, а то су : будан и кооперативан пацијент (мониторинг свијести, и моторног одговора – мониторинг церебралне перфузије)[1], боље очувани мождани ауторегулациони мождани механизми[11], ниска цијена, и једноставност извођења. Ипак и регионална анестезија има своје мане, већи стрес и за хирурга и за пацијента, могућа појава хемодинамске нестабилности, присутни покрети пацијента (гутање), те лошије осигуран „зрачни пут“. Многе проспективне студије су истицале предности регионалне анестезије код каротидне ендартеректомије[1]. Регионална анестезија, свакако, представља „ најбољи интраоперативни мониторинг “ церебралног протока[1]. Међутим код избора анестезиолошке технике треба да се има у виду много различитих фактора а не само могућност мониторирања можаних функција[12].

Церебрална оксиметрија - НИР спектометрија (near infra-red spektrometry)

Церебрална оксиметрија је метода којом се врши процјена оксигенације можданог кортекса преко транскутаних електрода постављених на кости лобање непосредно изнад зона кортекса које имају или код којих се очекује поремећај у снабдијевању крвљу односно кисеоником[13-16]. Мјерење се заснива на чињеници да је усмјерени сноп инфрацрвеног свјетла способан пенетрирати кроз лобању те детерминисати засићеност хемоглобина кисеоником на основу количине свјетлости који хемоглобин апсорбира. Тај процес се назива „ near

infrared spectroscopy “ (НИРС). Таква технологија омогућује селективан избор органа или његових „дијелова“ који леже испод специфичне електроде која емитује свјетлост[13]. Сама техника је неинвазивна и омогућује рану детекције пада испоруке кисеоника ткиву које се мониторира. Ова техника је прихваћена као дио стандардног мониторинга код великих кардио-торакалних и васкуларних операција[13-16]. Добијене вредности се интерпретирају у контексту осталих клиничких параметара који могу утицати на оксигенацију мозга као што су кардиак аутпут, крвни притисак, хипо/хиперкапнија, пх крви, проценат инспираторног кисеоника, локални крвни проток[17-28].

Цитирана литература у тексту :

1. McCleary AJ, Dearden NM, Dickson DH, et al.: The Differing effects of local and general anesthesia on cerebral metabolism during carotid endarterectomy, *Eur J Vasc Surg* 1996; 12(2): 173-181.
2. MRC European Carotid Surgery Trial: Results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild(0-29%) carotid stenosis. ECST Collaborative Group 1991, *Lancet* 337: 1235-1243.
3. Halliday AV, Thomas D, Mansfield A.: The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST): Rationale and design, Steering Committee. *Eur J Vasc Surg*, 1994; 8: 703-710.
4. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. The CASANOVA Study Group. *Stroke* 1991; 22:1229-1235.
5. Hobson RV 2nd, Weiss DG, Fields WS et al.: Efficacy of carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis. 1993, The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Eng J Med* 328:221-227.
6. Executive Committee for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Stenosis. *JAMA*, 1995; 273: 1421-1428.
7. Moore WS, Barnett HJM, Beebe HG et al: Guidelines for Carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus from the Ad Hoc Committee, AHA, 1995; 91: 566-579.
8. Berguer R. Eversion Endarterectomy of the Carotid Bifurcation. In : Veith FJ.ed *Current Critical Problems in Vascular Surgery*, Vol 5. St. Louis, Missouri, Quality

- Medical Publishing 1993; 441-447.
9. Berguer R. Advances in Vertebral Artery Surgery, In: Current critical problems in Vascular surgery, Ed.by FJ.Veith, QMP,inc,St.Louis, Missouri, 1992 ; 404-406.
 10. Berguer R, Kieffer E. Surgery of the Arteries to the Head, Springer-Verlag,New York,Berlin,Heidelberg, 1992; 74-206.
 11. Takolander R, Bergquist D, Hulten UL, et al.: Carotid Artery Surgery – Local vs general anesthesia as related to sympathetic activity and cardiovascular effects. Eur J Vasc Surg 1990; 4: 265-270.
 12. www.galatrial.com
 13. Ali A, Green D, Zayed H, Halawa M, Fassiadis N, El Sakka K, Valenti D, Radhi H. Cerebral Monitoring in patients undergoing carotid endarterectomy using a triple assessment technique. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008;7:S14 V2-5.
 14. Botes K, Le Roux DA, Van Marle J. Cerebral monitoring during carotid endarterectomy--a comparison between electroencephalography, transcranial cerebral oximetry and carotid stump pressure. S Afr J Surg. 2007 May;45(2):43-6.
 15. Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. Anesthesiology. 2007 Oct;107(4):563-9.
 16. Wojciechowski J, Sidorowicz M, Szyndler K, Znaniecki Ł, Trenkner M, Halena G, Brzezinski M, Rogowski J. Clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake-patient carotid endarterectomy. Pol Przegl Chir. 2007;79(8):519-525.
 17. Stoneham MD, Lodi O, de Beer T, Sear J. Increased oxygen administration improves cerebral oxygenation during carotid endarterectomy. Anesthesiology 2006; 105: A199.
 18. Rigamonti A, Scandroglio M, Minicucci F, Magrin S, Carozzo A, Casati A. A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. J Clin Anesth. 2005 Sep;17(6):426-30.
 19. Kragsterman B, Parsson H, Bergqvist D. Local haemodynamic changes during carotid endarterectomy—The influence on cerebral oxygenation. Eur J Vasc Endovasc Surg.

2004 Apr;27(4):398-402.

20. Yu Shang, Ran Cheng, Lixin Dong, Stephen J Ryan. Cerebral monitoring during carotid endarterectomy using near infrared diffuse spectroscopies and electroencephalogram Phys.Med.Biol. 2011.(56); 3015-3032.
21. Badenes Rafael, García-Pérez, María L. Bilotta, Federico. Intraoperative monitoring of cerebral oximetry and depth of anaesthesia during neuroanaesthesia procedures Current Opinion in Anaesthesiology: October 2016. Vol. 29 – Issue 5: 576-581.
22. Kato Shinya MD, Yoshitani Kenji MD, Ohnishi Yoshihiko MD. Cerebral Blood Flow Measurement by Near-Infrared Spectroscopy During Carotid Endarterectomy Journal of Neurosurgical Anesthesiology: October 2016 – Volume 28 – Issue 4 : 291-295.
23. Bickler Philip MD, PhD; Feiner John MD; Rollins Mark MD, PhD; Meng Lingzhong MD Tissue Oximetry and Clinical Outcomes Anesthesia & Analgesia: January 2017. Vol. 124 – Issue 1: 72-82
24. Kerry L.Tomlin, Anna – Maria Neitenbach, Ulf Borg. Detection of critical cerebral desaturation by three regional oximeters during hypoxia: a pilot study in healthy volunteers BMC Anesthesiology Jan.2017.17:6.
25. Rivera – Lara L, et al Optimizing MAP pressure in actually comatose patients using cerebral autoregulation multimodal monitoring with Near- infrared spectroscopy. Critical Care medicine okt 2019, Vol 47; 10: 1409-1415.
26. Charles W Hogue, Annabelle Levine, Aaron Hudson, Choy Lewis. Clinical applications of Near-infrared spectroscopy monitoring in cardiovascular surgery. Anesthesiology 2021, 134(5): 784-791.
27. Mathew P. Kirschenet al. Deviation from NIRS -derived optimal blood pressure are associated with worse outcomes after pediatric cardiac arrest. Resuscitation 2021 Vol 168, nov 110-118.
28. David W Ashby, David M Gourlay et al. Utilizing Near- infrared spectroscopy to identify Pediatric trauma patients needing lifesaving interventions: A Retrospective study. Pediatric Emergency Care 2022, 38;(1): 193- 199.

Доприност тезе у ријешавању изучаваног предмета истраживања

Каротидна ендартеректомија је најчешће извођена операција у васкуларној хирургији, у цијелом свијету. Спада у ред такозваних „ превентивних “ операција. То је хируршка процедура којом се уклања депозит масти звани „ плак “ са интима каротидне артерије. Каротидна ендартеректомија уз периоперативни ризик од развоја акутног цереброваскуларног инцидента, носи ризик и од развоја других кардиоваскуларних компликација јер су пацијенти често оптерећени коморбидитетом дијабетеса, хипертензије, коронарне болести итд. Периоперативно је често врло тешко контролисати притисак, а хемодинамска нестабилност директно или индиректно утиче на исход операције. Каротидна хирургија је специфична и по томе што један од битних механизма контроле крвног притиска, барорецептори у каротидном тјелашцу, може бити оштећен основном болешћу, хируршком техником, терапијом, врстом анестезије. Пацијенти са свјежим цереброваскуларним инсултом (ЦВИ) или транзиторном исхемијском атаком (ТИА), имају алтерирану осјетљивоста каротидног синуса и могу бити врло ризични од развоја хемодинамске нестабилности интраоперативно. Резултати спроведеног истраживања потврђују досадашња истраживања те указују на јаку повезаност хемодинамске стабилности, интраоперативне технике, избора анестезије и мониторинга ЦНС-а у циљу смањења ризика од настанка интраоперативних компликација. Истовремено отварају и многа питања - које су то оптималне вредности контролисане хипертензије ?, који је најоптималнији фармаколошки приступ постизању хемодинамске стабилности ?, као и бројне могућности комбиновања НИРС спектрометрије са другим методама мониторинга церебралне перфузије као *SjVO2* сатурација, *SVO2* сатурација, „*Stump pressure*“, *TCD*, *EEG*.

Очекивани научни и прагматични допринос дисертације

Детаљно изучавање корелације, утицаја и међусобне зависности хемодинамских параметара и церебралне оксигенације до сада није спровођено у нашој земљи, што даје научни допринос дисертацији. Спроведено испитивање међусобне зависности наведених параметара у контексту каротидне хирургије доприноси бољем разумјевању патофизиолошких механизма развоја церебралне исхемије интраоперативно, а самим тим даје допринос у превенцији ријешавању компликација током оперативног захвата.

Прагматични допринос дисертације се огледа у дефинисању могућих сценарија по којима се може одвијати оперативни захват. Јасним детерминисањем ових сценарија отварају се бројне потенцијалне могућности за превенцију у првом реду цереброваскуларних инцидената интраоперативно, као и у раном постоперативном периоду.

V МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА

1. Материјал- испитаници на којима је спроведена студија су у складу са постављеним циљевима и представљени су на четири стране. Кориштене методе истраживања као и сами испитаници омогућили су не само анализу утицаја хемодинамских параметара на церебралну оксиметрију већ и свеобухватан увид у патофизиолошке механизме који доводе до могућности настанка интраоперативних церебро - васкуларних инцидената. На тај начин се створила могућност да дисертација да одговор и на постављене циљеве али и на општи аспект проблематике која се сусреће у каротидној хирургији.

Истраживање је проведено као проспективна рандомизирана студија на Клиници за Анестезију и Интензивну његу УКЦ РС и Јединици за Интензивно лијечење исте Клинике у периоду од 18 мјесеци (2017/2018). Студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, уз одобрење етичког комитета КЦ Бањалука као и у складу са националним захтјевима за спровођење клиничких испитивања на људима.

Испитаници и дизајн студије

Истраживање је извршено на узорку од 90 испитаника (пацијената) код којих је индикуван оперативни захват каротидна ендартеректомија, и то подијељених методом случајног избора у двије групе према врсти анестезије која ће бити примјењена у току оперативног захвата, општа ендотрахеалана и регионална анестезија – површни блок цервикалног плексуса, те подијељених накнадно у три групе према степену хемодинамске стабилности која је приказана и забиљежена интраоперативно.

Укључујући (*inclusion*) критеријуми :

- сви испитаници код којих се каротидна ендартеректомија могла извести и у регионалној анестезији – површном блоку цервикалног плексуса и у општој ендотрахеалној – балансираној анестезији, без ограничења у односу на спол, године, и пратећи коморбидитет
- сви испитаници који имају задовољавајуће преоперативне гасне анализе и вредности хемоглобина (*ph* артеријске крви и *PaO2*)

Неукључујући критеријуми :

- сви испитаници код којих се каротидна ендартеректомија могла извести само у регионалној анестезији – површном блоку цервикалног плексуса или у општој ендотрахеалној – балансираној анестезији из било ког разлога
- сви испитаници код којих је каротидна ендартеректомија већ била урађена на контралатералној страни – претходно уврштени у испитивање
- сви испитаници који из било ког разлога немају задовољавајуће гасне анализе артеријске крви (*ph* и *PaO2*), ниво хемоглобина и нелијечену-неконтролисану хипертензију или поремећај срчаног ритма.

Искључујући (*exclusion*) критеријуми:

- сви испитаници код којих се интраоперативно развио цереброваскуларни инцидент (инсулт или ТИА).
- сви испитаници са акутном интраоперативном хеморагијом.
- сви испитаници са интраоперативним компликацијама од стране респираторног тракта.

2. Испитаници су разврставани по два основа- типу анестезије те хемодинамској стабилности у току захвата и то у три групе: хемодинамски стабилни пацијенти са колебањима крвног притиска до 10% од улазних вредности, релативно стабилни

пацијенти са колебањима притиска од 10 до 20 %, те нестабилни пацијенти са колебањима преко 20% од улазних вредности. Над свим испитаницима је проведена комплетна преоперативна обрада те анестезиолошки преглед преоперативно. Након испуњавања анестезиолошког упитника потписана је и сагласност за извођење оперативног захвата те примјену анестезије.

Методe

Крвни притисак - мјерење

Крвни притисак ће бити мјерен свим испитаницима током читавог периоперативног тока, а мјерење ће се изводити на следеће начине

- Неинвазивно мјерење крвног притиска осцилометријски
- Инвазивно мјерење крвног притиска канилацијом артерије радијалис

Контрола крвног притиска

За групу општа ендотрахеална анестезија ће се спроводити :

- адекватном “ дубином ” анестезије (циљни БИС 60)
- волуменом
- употребом симпатикомиметика и вазопресора
- употребом антихипертензива

За групу регионална анестезија ће се спроводити:

- Аналгоседацијом
- Волуменом
- Употребом симпатикомиметика
- Употребом антихипертензива

НИР спектрометрија

“ *Near infrared spectrometry* ” анализа ће бити провођена током читавог периоперативног тока . Ова метода подразумијева апликацију електрода на поглавину пацијента, одређивање “ *baseline* ” вриједности мождане оксигенације, те континуирано праћење спектрометријских вриједности уз детекцију евентуалних исхемијских епизода у “ *real time* ” времену.

Параметри

Вредности крвог притиска – систолни, дијастолни и средњи артеријски ће бити забиљежене:

- преоперативно

- након извођења анестезије
- у фази препарисања крвних судова два мјерења
- у фази клемовања крвних судова три мјерења
- у фази након отпуштања клеме два мјерења
- постоперативно два мјерења

Добијене вриједности ће бити биљежене у складу са биљеженим вредностима крвног притиска по фазама оперативног захвата

Срчана фреквенца

- преоперативно
- у фази препарисања крвних судова два мјерења
- у фази клемовања крвних судова три мјерења
- у фази отпуштања клеме два мјерења
- постоперативно два мјерења

“ *Rate/ pressure product*” и “ *pulse pressure* ”

Из добијених вредности крвног притиска и пулса вршиће се израчунавање :

- Метаболичких потреба миокарда (МвО₂) преко “ *rate/pressure product*”
- РПП (“ *rate/pressure product*”) представља показатељ метаболичких потреба миокарда. Добија се множењем систолног притиска и срчане фреквенце.

НИР спектрометријске вредности ће бити биљежене :

- преоперативно одређивање “ *baseline* ” за сваког пацијента
- по двије вриједности за сваку фазу оперативног захвата
- евентуалне исхемијске епизоде у било којем броју и било којој фази оперативног захвата
- „ *cut off*“ – пад вредности након клемовања заједничке каротидне артерије

БИС мониторинг вредности за групу општа ендотрахеална анестезија :

- почетна вредност
- након увода у ОЕТ
- након буђења из ОЕТ

Гасне анализе венске крви из унутрашње вене југуларис (V.jugularis interna)

- узорак се узима након реконструкције крвних судова ,а прије отпуштања васкуларне клеме

Гасне анализе артеријске крви :

- На почетку оперативног захвата за обе групе испитаника, да би се задовољио

укључујући критеријум.

Опрема

- Инвазивно мјерење артеријског притиска ће бити рађено на монитору *Mediana YM 6000*.
- БИС мониторинг ће бити рађен на монитору „bis – vista II“.
- НИРС мониторинг ће бити рађен на *Covidien 5100C somatic/cerebral* монитору.
- Гасне анализе артеријске крви ће се проводити на анализатору *Siemens RAPIDPoint 500*.
- Електрокардиограм ће се пратити на монитору *Mediana YM 6000*.

Анализа података

Формирање одговарајуће базе података, ефикасно сакупљање нових, као и накнадну анализу постојећих података омогућиће програм Епи Инфо¹. За статистичку анализу, поред опције *Statcalc*² овог програма користиће се програм *Primer on Biostatistic*³. Нумерички подаци дескриптивне статистике биће приказани као средње вриједности \pm стандардна девијација.

За тестирање статистичке значајности разлика у дистрибуцији посматраних параметара, у студираним групама, примјењиваће се χ – квадрат тест. У случају да у појединим пољима табеле контингенција фреквенце буде мања или једнака 5, примјењиваће се Фишеров тест.

При тестирању средњих вриједности праћених параметара примјењиваће се Студентов Т тест.

При процјени појединачних фактора, на појаву одговарајућег догађаја, у групама изложеним овом фактору, израчунаваће се релативни ризик примјеном стандардних формула. За добијање релативног ризика израчунаваће се 95% интервали повјерења *CI (Confidence Intervals)*.

Графички прикази резултата овог истраживања оствариће се примјеном програма за унакрсна израчунавања *Exell* и програм за графичку презентацију *Power Point*, из пакета *Microsoft Office*.

¹ Епи Инфо. Ковачевић М.: Интегрисани рачунски пакет за примјену у здравству. ЦИМ, Београд, 1995. Садржи модуле за обраду текста, статистичке прорачунарку података и обрасце за размјену информација међу здравственим установама

укључујући и пријаве болести.

² *StatCalc*: ПЦ програм, субмодул пакета Епи Инфо, намјењен за јавну примјену и дистрибуцијум садржи основне рутине дескриптивне статистике, тестирање хипотезе и корелациону статистику, намјењене за биомедицинску употребу.

³ *Primer on Biostatistics*: пратећи ПЦ програм истоименог статистичког мануала (©McGraw Hill Company).

Анализирајући обрађени материјал, број испитаника и примјењене методе а имајући у виду досадашња искуства и достигнућа у овој области, комисија констатује да су примјењене методе адекватне а испитивани параметри довољно обрађени и адекватно тумачени.

VI РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

1) Добијени резултати докторске студије презентовани су на 58 страна а анализирани у поглављу дискусија на 22 стране. Међу испитаницима различитих група по којима су разврставани и по типу анестезије као и по хемодинамској стабилности није уочена значајна статистичка разлика у односу на године, спол, пратеће болести и врсту терапије коју су користили. Гасне анализе такође не показују значајну статистичку разлику међу групама уз нешто виши PaO_2 код испитаника из групе ОЕТ због већег постотка кисеоника у инспираторној смјеси гасова, аки без клиничког значаја. $SjVO_2$ такође не показује значајне разлике међу групама. Статистички значајне разлике у срчаној фреквенци су уочене код испитаника у блок анестезији због очуваног симпатичког одговора, нарочито у фази клемовања каротидних артерија (убрзање фреквенце у 78 %, 83% и 89 %, по групама- блок анестезија.). Вредности крвног притиска су биле више у групи блок анестезија него у групи ОЕТ, односно чешће потребе за контролом притиска . У групи ОЕТ забиљежена су просјечно чешће епизоде хипотензије и потребе за употребом вазопресора те изазивања контролисане хипертензије. У групи I код свега 4 пацијента су спроведене терапијске /превентивне мјере контроле притиска.

У групи II код 12 пацијената – 5 због хипотензије а 7 због скока притиска. У трећој групи код свих пацијената се интервенисало у терапијском смислу ради контроле притиска. У вредностима церебралне оксиметрије забиљежена су колебања од - 10 до 4 %, - 10 до 15% те – 22 до 11 % по групама. Корелација крвог притиска и пулса је забиљежена у првој групи у умјереном обиму. У другој групи се јављала само код пацијената код којих је вршена контрола притиска – 12 пацијената. У трећој групи је забиљежен највећи степен корелације (статистички значајан- висок степен корелације) ове двије вредности, нарочито у блок анестезији и фази клемовања крвних судова.

На основу добијених резултата кандидат је извео следеће закључке:

- Нема значајне повезаности између хемодинамских параметара и вредности церебралне оксиметрије код хемодинамски стабилних пацијената
- Постоји значајан степен повезаности хемодинамских параметара и вредности церебралне оксиметрије код хемодинамски нестабилних пацијената
- Вредности системског артеријског притиска од свих праћених параметара највише утичу на вредности церебралне оксиметрије
- Корелација артеријског притиска и церебралне оксиметрије је најизраженија у фази клемовања каротидних крвних судова, након спроведених мјера за контролу притиска и након отпуштања клеме
- Нема значајне повезаности између артеријског притиска и срчане фреквенце у фази клемовања каротидних крвних судова
- Врста анестезије утиче на корелацију крвог притиска и церебралне оксиметрије
- Обољели од дијабетеса и хипертензијепоказују највиши степен повезаности са хемодинамском нестабилношћу у односу на друге испитанике
- Контролисана хипертензија до 25% од улазних вредности крвог притиска (МАП) побољшава вредност церебралне оксиметрије
- Вредности церебралне оксиметрије су поуздан показатељ церебралне оксигенације
- Одржавањем нормотензије/контролисана хипертензије те оптималних вредности церебралне оксиметрије могуће је превенирати настанак цереброваскуларних инцидената интраоперативно

Резултати ситраживања су јасно приказани, прегледно презентовани и објективно тумачени. Кандидат је у докторској дисертацији показао објективан и критички став у анализи резултата, посебно у дијелу који се односи на компарацију резултата са резултатима досадашњих истраживања из ове области. Дискусија резултата показује способност кандидата у прикупљању, анализи и прегледној презентацији добијених података, као и да на јасан и свеобухватан начин приступи компарацији приказаних резултата са литературним подацима.

3) Теоријски и практични допринос дисертације и нови истраживачки задатци

Резултати ове дисертације проширују и допуњују постојећа знања из домена каротидне хирургије и анестезије, као са аспекта хемодинамике тако и са аспекта неуромониторинга нарочито у кључним фазама оперативног захвата. Истражујући међусобне односе параметара хемодинамике и неуромониторинга доказана је зависност једних од других, посебно код хемодинамски нестабилних пацијената. Научни допринос студије се огледа у томе што се успјела доказати хипотеза и постављени циљеви студије о међусобној зависности испитиваних параметара. У научни допринос се може убројити и приказ резултата параметара који нису у великој мјери у узрочно-посљедичном односу, односно који не утичу на исход оперативног захвата у мјери у којој се очекивало.

Практични допринос студије се огледа управо у детаљној анализи поменутих односа, те модалитетима дјеловања, у првом реду анестезиолога, на крвоток ради оптимизације допремања кисеоника у мозак. Студија је искристалисала неколико очекиваних сценарија по којима се може кретати оперативни захват, у хемодинамском смислу те тако добити и предиктивни карактер.

Ова дисертација даје велики дио одговора на постављену проблематику каротидне хирургије али и представља основ за даља истраживања. Према приказаним резултатима церебрална оксиметрија дефинитивно има мјесто поузданог и супериорног мониторинга ЦНС-а у каротидној хирургији. Комбинацијом оксиметрије са већ испробаним системима мониторирања и оним новијег карактера као и манипулацијама крвног притиска интраоперативно дефинитивно се добија на сигурности и бољем "outcam" -у пацијената.

VII ЗАКЉУЧАК И ПРИЈЕДЛОГ

Докторска дисертација мр сц мед Милошевић Драгана под називом „ Утицај хемодинамских параметара на церебралну оксигенацију код каротидних ендартеректомија “ израђена је у складу са образложењем које је кандидат приложио приликом пријаве теме. Дисертација је израђена према правилима и принципима научно-истраживачког рада и резултат је оригиналног рада кандидата. Резултати овог истраживања указују на повезаност хемодинамских параметара и церебралне оксигенације у каротидној хирургији, истичући значај хемодинамске стабилности као основ за адекватну презервацију мозга интраоперативно, посебно у току фазе клемовања крвних судова. Уз то, дају и одговоре како се та стабилност може постићи и очувати узимајући у обзир факторе од стране пацијента, хирурга као и различите анестезиолошке технике. Кандидат је у спроведеној студији поставио и темеље за будућа истраживања. Тема је прецизно и логички анализирана а податци доведени у везу са постављеним циљевима. Тема је корисна како за даља истраживања тако и за свакодневну клиничку праксу у области анестезиологије и васкуларне хирургије. Дисертација представља оригинални допринос медицинској науци јер проширује знања о значају хемодинамике у каротидној хирургији и интраоперативном мониторингу ЦНС-а.

Чланови комисије на основу укупне оцјене једногласно дају позитивну оцјену о завршеној докторској дисертацији под називом “ Утицај хемодинамских параметара на церебралну оксиметрију код каротидних ендартеректомија „ кандидата мр сци мед Милошевић Драгана и предлажу Научно-наставном вијећу Медицинског Факултета Универзитета у Бањалуци и Сенату Универзитета у Бањалуци да прихвате овај извјештај и омогуће кандидату да своју дисертацију јавно одбрани.

Датум: 08.07.2022 године

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф др сц Милан Симатовић -
предсједник комисије

2. Проф др сц Небојша Лађевић - члан

3. Проф др сц Драгана Лончар
Стојиљковић – члан

ИЗДВОЈЕНО МИШЉЕЊЕ: Члан комисије који не жели да потпише извјештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извјештај образложење, односно разлог због којих не жели да потпише извјештај.