

**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 362/5-1
Podgorica, 24.02.2023. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku - prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35 i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Bojanu Vujović.

S poštovanjem,

**MEDICINSKI FAKULTET
DEKAN,**
Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 362/5
Podgorica, 21.02.2023. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 21.02.2023. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Bojane Vujović, broj: 2090 od 08.12.2022. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom **„Hemodinamski, dijagnostički i prognostički značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom kao markera okultne hipoperfuzije u ishodu liječenja kardiohirurških pacijenata“** kandidata dr med Bojane Vujović.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 1067 od 19.07.2022. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Bojana Vujović podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom **„Hemodinamski, dijagnostički i prognostički značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom kao markera okultne hipoperfuzije u ishodu liječenja kardiohirurških pacijenata“** dana 19.07.2022. godine (Broj prijave: 1067).

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 09.11.2022. godine imenovalo je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Bojane Vujović u sastavu: prof. dr Aleksandar Nikolić, prof. dr Nevena Kalezić i prof. dr Aneta Bošković.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložio istraživački program doktorske teze, dana 28.11.2022. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj: 2090 od 08.12.2022. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 21.02.2023. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 2090 od 08.12.2022. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan



OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr med, Bojana Vujović
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	MEDICINA
Broj indeksa	2/13
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Hemodinamski, dijagnostički i prognostički značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom kao markera okultne hipoperfuzije u ishodu liječenja kardiohirurških pacijenata
Na engleskom jeziku	Hemodynamic, diagnostic and prognostic significance of central venous oxygen saturation as a marker of occult hypoperfusion in the outcome of treatment of cardiosurgical patients
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	21.02.2023.
Naučna oblast doktorske disertacije	Anesteziologija, reanimatologija i intenzivna terapija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet u Podgorici, Univerzitet Crne Gore	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
Javna odbrana ciljeva i očekivanih rezultata, kao i istraživačkog programa doktorske teze kandidatkinje dr med Bojane Vujović održana je 28.11.2022. god u 14h, u Sali za sastanke (Dekanat) na Medicinskom fakultetu u Podgorici, pred komisijom u sastavu:	
1. Prof dr Aleksandar Nikolić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik komisije 2. Prof dr Nevena Kalezić- redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu. Mentor-član 3. Prof dr Aneta Bošković- redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član	
U tridesetominutnom izlaganju kandidatkinja je obrazložila predloženu temu doktorske disertacije, izložila dosadašnja istraživanja u navedenoj oblasti, definisala ciljeve i hipoteze koje će biti provjerene tokom izrade doktorskog istraživanja. Nakon toga kandidatkinja je Komisiji predstavila dizajn istraživanja, upoznala ih sa ispitanicima i metodologijom rada, statističkom analizom koja će biti korišćena pri izradi doktorske teze, kao i očekivanim rezultatima i naučnim doprinosom.	
Po završetku izlaganja, članovi komisije su postavljali pitanja na koja je kandidatkinja uspješno odgovorila i dali komentare i sugestije za uspješan završetak doktorske teze. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja dr med Bojana Vujović uspješno odbranila podobnost teme doktorske disertacije.	

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE
B1. Obrazloženje teme

Uspješna primjena saturacije centralne venske krvi kao hemodinamskog cilja u liječenju rane sepse je dovela do povećanja interesovanja za upotrebu ovog parametra kod hirurških pacijenata. [1]. Saturacija kiseonikom venske krvi je predmet istraživanja preko 50 godina, ali naročito tokom poslednje dvije decenije količina literature koja opisuje promjene saturacije kiseonikom centralne venske krvi i saturacije kiseonikom miješane venske krvi kod kritično oboljelih pacijenata uključujući i visoko rizične hirurške pacijente je posledično rasla. Globalna tkivna hipoksija nastaje kao posledica neravnoteže između sistemskog snabdijevanja kiseonika i sistemske potrošnje kisonika. Nепреpoznata i neliječena globalna tkivna hipoksija povećava morbiditet i mortalitet. Pravilna i pravovremena detekcija globalne tkivne hipoksije samim tim su od vitalne važnosti, jer fizičkim pregledom, vitalnim znacima, invazivnim mjerenjima arterijskog krvnog pritiska, centralnog venskog pritiska i diureze dobijaju se važni podaci ali nedovoljni da detektuju globalnu tkivnu hipoksiju [2]. Isto kao i saturacija kiseonikom miješane venske krvi koja je korišćena kao substituent odnosa snabdijevanja i potrošnje kiseonika tokom liječenja kritično oboljelih pacijenata i saturacija kisonikom centralne venske krvi se smatra da detektuje globalnu tkivnu hipoksiju. [3] Sa fiziološke tačke gledišta, paralelna povećanja srčanog minutnog volumena, saturacije miješane venske krvi, i saturacije centralne venske krvi nakon intravenske nadoknade tečnosti (varijacija saturacije kiseonikom centralne venske krvi) postoji. Zaista, već je dokazano da varijacije saturacije centralne venske krvi (ScvO₂) nakon intravenske nadoknade tečnosti mogu efikasno da je kategorišu kao alternativni marker koji definiše hemodinamski odgovor. [4]. Kao rezultat ekstenzivne debate u literaturi, upotreba Swan-Ganz katetera plućne arterije je postala nepopularna. [5,6] S druge strane, mjerenja saturacije centralne venske krvi zahtijeva postavljanje centralnog venskog katetera u jugularnoj ili veni subklaviji tako da se njegov vrh nalazi u gornjoj šupljoj veni, i smatraju se za standard u liječenju kritično oboljelih. Mjerenja mogu biti rađena intermitentno uzorkovanjem krvi ili kontinuirano, spektrofotometrijskim kateterom (CeVOX aparat).

Istraživanje će se sastojati iz dva dijela: prospektivne monocentrične kliničke studije i retrospektivne studije. Prospektivnom kliničkom studijom je cilj da se pokaže da li varijacija saturacija centralne venske krvi kiseonikom (ScVo₂) mjerena Cevox aparatom a nakon testa pasivnog podizanja nogu i nakon infuzije kristaloidnog rastvora može smatrati za jedan od hemodinamskih markera koji definišu hemodinamski odgovor kod kardiohirurških pacijenata neposredno postoperativno, a retrospektivnom studijom da li saturacija centralne venske krvi kiseonikom izolovano ili udruženo sa laktatima kao marker globalne tkivne hipoksije i okultne hipoperfuzije ima dijagnostički i prognostički značaj u pojavi komplikacija, organskih disfunkcija, povećanja dužine liječenja u jedinicama intenzivne njege, morbiditeta i mortaliteta

Klinička prospektivna studija: Intravenska nadoknada tečnosti se obično smatra za terapiju prvog izbora u cilju povećanja srčanog minutnog volumena kod pacijenata sa cirkulatornom insuficijencijom, naročito u postoprativnom periodu nakon kardiohirurških operacija, kada većina ovih pacijenata pati od hipovolemije [4, 8]. Stoga, krucijalno je predvidjeti odgovor srčanog minutnog volumena na intravensku nadoknadu tečnosti prije sprovođenja ovog testa [13], naročito kada nije očigledan, kao što je to slučaj u postoperativnoj fazi nakon kardiohirurških operacija. Test pasivnog podizanja nogu je mehanički metod, i jedan od pristupa trenutno raspoloživih u ovom smislu [21,22]. Transtorakalna ehokardiografija (TTE) takođe može procijeniti hemodinamski odgovor i nakon testa pasivnog podizanja nogu i nakon testa intravenske nadoknade tečnosti (kristaloidnog rastvora) mjerenjem promjena u integralnom vremenu brzine protoka krvi kroz aortno ušće [19]. Štaviše, decenijama, monitoring saturacije miješane venske krvi je korišćen kao substituent odnosa snabdijevanja i potrošnje kiseonika

tokom liječenja kritično oboljelih pacijenata. [3]. Sa fiziološke tačke gledišta, paralelna povećanja srčanog minutnog volumena, saturacije miješane venske krvi, i saturacije centralne venske krvi nakon intravenske nadoknade tečnosti (varijacija saturacije kiseonikom centralne venske krvi) postoji [4]. Zaista, već je dokazano da varijacije saturacije centralne venske krvi (ScvO₂) nakon intravenske nadoknade tečnosti mogu efikasno da je kategorišu kao alternativni marker koji definiše hemodinamski odgovor [4]. Kako se saturacija kiseonikom centralne venske krvi kontinuirano mjeri sa CeVOX aparatom (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany), njime je moguće pratiti i varijacije saturacije centralne venske krvi [9,18], cilj ove prospektivne studije je da evaluiira da li varijacija saturacije centralne venske krvi izazvana manevrom pasivnog podizanja nogu može biti minimalno invazivno sredstvo u predviđanju potencijalno pozitivnog hemodinamskog odgovora na intravensku nadoknadu tečnosti nakon kardiohirurških operacija.

Retrospektivna studija: Poznato je da je kardiovaskularna hirurgija povezana sa mnogim agresivnim faktorima, uključujući i operativnu traumu, kardioplegiju, ishemijsko-reperfuzionu leziju i kontakt krvi sa bioaktivnim površinama, potencijalno povezanim sa faktorima aktivacije trombocita i inflamacijom [30,31]. Nekoliko cirkulišućih inflamatornih medijatora, uključujući proinflamatorne i antiinflamatorne citokine za koje je dokazano da cirkulišu nakon kardiohirurške operacije mogu dovesti do sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS-a) i postoperativne disfunkcije organa. Sistemski inflamatorni odgovor može biti samoograničavajući ili može progredirati. Tokom ovog procesa, cirkulatorne abnormalnosti (intravaskularna deplecija volumena, periferna vazodilatacija, i vazoplegija) dovode do poremećaja perfuzije i neravnoteže između sistemske isporuke kiseonika i kiseonične potrošnje, dovodeći do globalne tkivne hipoksije [2,33]. Detekcija ovih poremećaja perfuzije se ne može pouzdano mjeriti parametrima koji se rutinski mjere kao što su arterijski krvni pritisak, srčana frekvencija, saturacija arterijske krvi kiseonikom (SaO₂), centralnim venskim pritiskom i diurezom zato što kompenzatorni mehanizmi održavaju normotenzivno i normooksemično stanje [2,33]. Smanjenje snabdijevanja tkiva kiseonikom se inicijalno kompenzuje povećanjem ekstrakcije kiseonika u tkivima čime se objašnjava zašto se inicijalno potrošnja kiseonika u tkivima održava. Međutim, kada se prevaziđe kapacitet za ekstrakciju kiseonika u tkivima, potrošnja kiseonika počinje da pada [2,32]. Da bi se procijenila neravnoteža između snabdijevanja i potrošnje kiseonikom koristi se bilo saturacija miješane venske krvi (SvO₂) bilo saturacija centralne venske krvi (ScVO₂) kao surogat saturacije miješane venske krvi koji reprezentuje balans kiseonika gornjeg dijela tijela čime se zanemaruje krv iz donjeg dijela tijela i miokardijuma [2,32-35]. Iako se zna da saturacija centralne venske krvi prevazilazi saturaciju miješane venske krvi za 7% kod kritično oboljelih, ipak se koristi kao supstituent za miješanu vensku krv jer postoji dobra korelacija između varijacija saturacije centralne venske krvi i saturacije miješane venske krvi kroz široku paletu hemodinamskih stanja [2,32-35]. Kada potrošnja kiseonikom padne, koncentracija laktata raste, indikujući promjenu metabolizma sa aerobne glikolize u citoplazmatsku anaerobnu glikolizu. Ovo može biti povezano sa organskom disfunkcijom i ako potraje s organskom insuficijencijom [36-39]. Ciljano orijentisana reanimacija se sastoji od strukturisanih kardiovaskularnih intervencija da bi se postigle prethodno definisane fiziološke varijable i tako osigurala adekvatna tkivna perfuzija i ćelijska oksigenacija u stanjima šoka i postoperativnim stanjima. Većina studija implementira ranu ciljano orijentisanu terapiju još od studije Rivers i dr (2001) koja je sprovedena u posebnim stanjima septičnog šoka, ali dalji podaci koji podržavaju implementaciju saturacije centralne venske krvi kao terapijskog cilja i dalje nedostaju u ostalim stanjima šoka i postoperativnim stanjima [1,42]. Umjerena globalna tkivna hipoksija (UGTH) - se definiše saturacijom centralne venske krvi (ScVO₂) ispod 70%, i $2 \leq \text{laktati} < 4$ mmol/l. Teška globalna tkivna hipoksija (TGTH) - se definiše saturacijom centralne venske krvi (ScVO₂) <70%, i laktatima ≥ 4 mol/l. Okultna hipoperfuzija se definiše kao umjerena ili teška globalna tkivna

hipoksija u stanjima hemodinamske stabilnosti sa srednjim arterijskim pritiskom ≥ 65 mmHg, centralnim venskim pritiskom $CVP \geq 8$ mmHg, i diurezom $\geq 0,5$ ml/kg/h. Organska disfunkcija i organska insuficijencija nakon kardiohirurških operacija su udružene sa visokom stopom morbiditeta u jedinicama intenzivnog liječenja i može dovesti do produženog boravka u jedinicama intenzivnog liječenja i bolnici. SOFA skor (Sequential Organ failure Assessment) može procijeniti organsku disfunkciju i insuficijenciju tokom vremena i korisna je u procijeni morbiditeta [40,41]. Procijena morbiditeta tokom boravka u jedinicama intenzivnog liječenja može obezbijediti važne informacije o bolesti pacijenta i odgovoru na liječenje. Iako je krajnji ishod bilo kog liječenja preživljavanje (ili mortalitet) ne može se smatrati za jedinu bitnu mjeru uspjeha ili neuspjeha liječenja u jedinici intenzivnog liječenja, i važno je naglasiti da je nekoliko studija pokazalo vezu između organske disfunkcije i mortaliteta.

B2. Cilj i hipoteze

Cilj monocetrične kliničke prospektivne studije je da dokaže da li varijacija saturacije centralne venske krvi kiseonikom izazvana manevrom pasivnog podizanja nogu može da predvidjeti hemodinamski odgovor u vidu povećanja udarnog volumena i srčanog minutnog volumena na intravensku nadoknadu tečnosti kod mehanički ventiliranih pacijenata.

Cilj retrospektivne studije je da evalira prediktivni značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom i laktata izolovano ili udruženo kao markera okultne hipoperfuzije u pojavi komplikacija, organskih disfunkcije, morbiditeta i mortaliteta nakon kardiohirurških intervencija, i da uporedi njihov prognostički značaj međusobno i sa SOFA skorom.

B3. Metode i plan istraživanja

Prvi dio istraživanja je monocentrična prospektivna klinička studija koja je sprovedena u jedinici intenzivnog liječenja bolnice tercijarnog nivoa. Kriterijumi uključenja pacijenata u studiju su: elektivni kardiohirurški pacijenti u neposrednom postoperativnom periodu uzrasta preko 18 godina, duboko sedirani i na mehaničkoj ventilaciji, kojima je potrebna nadoknada tečnosti volumenom kristaloidnog rastvora. Pacijenti koji su pokazali pozitivan odgovor na intravensku nadoknadu tečnosti 500ml kristaloidnog rastvora su definisani povećanjem integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće $\geq 15\%$ nakon nadoknade intravenske tečnosti (mjenenog transtorakalnom ehokardiografijom). Sprovedena intervencija kod pacijenata uključenih u ovu studiju podrazumijeva kontinuirano mjerenje saturacije kiseonikom centralne venske krvi (CeVOX uređajem, Pulsion Medical Systems) i mjerenje integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće (transtorakalnom ehokardiografijom) koji su mjereni u četiri vremena simultano prije i nakon testa pasivnog podizanja nogu kao i prije i nakon intravenske nadoknade tečnosti kristaloidnim rastvorom volumena 500ml.

Ova studija je sprovedena nakon odobrenja dobijenog od etičkog komiteta Univerzitetske bolnice u Ženevi (NAC 11-055). Svi pacijenti ili njihovi punomoćnici su pristali da učestvuju u studiji tako što su potpisali informisani pristanak. Studija je sprovedena u bolnici tercijarnog nivoa (Univerzitetska bolnica u Ženevi). Pacijenti uključeni u studiju su bili preko 18 godina starosti, a nakon elektivne kardiohirurške intervencije, opremljeni sa trolumenskim centralnim venskim kateterom (standard u liječenju). Pacijenti su uključivani u studiju tokom jednogodišnjeg perioda. Tokom sprovođenja protokola studije, tjelesna temperatura, parametri ventilacije, doze kateholamina i analgosedacije su ostali nepromijenjeni. Odluka o administraciji bolusa tečnosti u cilju povećanja intravaskularnog volumena (500 ml 0.9% fiziološkog rastvora tokom 10- minutne infuzije kao standard u liječenju) je odluka koja je prepuštena ordinirajućem intenzivisti. Odluka ordinirajućeg intenziviste da dâ bolus od 500ml tečnosti je bila preduslov za uključenje pacijenta u studiju. Svi pacijenti koji su

ispunjavali kriterijume uključenja u studiju su bili uključeni osim ako bi prethodno odbili učešće u studiji ili ako glavni istraživači (dr Raphael Giraud i dr Bojana Vujović) nisu bili slobodni u tom trenutku.

Kod svih pacijenata korišćen je standardni monitoring (IntelliVue MP70, Philips Medical Systems, Philips Healthcare, the Netherlands), koji uključuje petokanalni EKG, pulsnu oksimetriju, kontinuirano mjerenje centralnog venskog pritiska (CVP) putem centralnog venskog katetera (CVC, Arrow International Inc, Teleflex Medical AG, Belp, Switzerland). Invazivno mjerenje arterijskog krvnog pritiska je vršeno kateterom lijeve radijalne arterije (3-French catheter, Vygon, Niederwangen, Bern, Switzerland). Neposredno nakon uključenja pacijenta u studiju CeVOX sonda (PV2022-37; Pulsion Medical System, Getinge, Munich, Germany) je postavljena u srednji lumen centralnog venskog katetera tako da joj distalni kraj bude na vrhu katetera prema preporukama proizvođača.

Ovo je omogućilo uzorkovanje krvi na najdistalnijem kraju centralnog venskog katetera u neposrednoj blizini vlakna sonde. Pozicija vrha centralnog venskog katetera je kontrolisana (i korigovana) rendgenskim snimkom pluća i srca. Za gasne analize korišćen je aparat za gasne analize (Radiometer RSCH GmbH, Thalwil Switzerland). Osnovne acidobazne analize krvi su korišćene za kalibraciju CeVOX podjedinice PiCCO2 monitora (Pulsion Medical Systems, Getinge, Munich, Germany). Dalje kalibracije CeVOX sonde nisu izvođene tokom izvođenja studije na tom pacijentu. Nakon kalibracije tokom koje su pacijenti bili u poluležećoj poziciji, prikupljane su demografske karakteristike i hemodinamske varijable, uključujući arterijski i centralni venski pritisak, vrijednosti saturacije centralne venske krvi - ScvO₂ (CeVOX). Senzori pritiska koji su konektovani sa arterijskim i centralnim venskim kateterima su fiksirani na gornjem dijelu ruke pacijenta u nivou desne pretkomore srca. Ehokardiografska ispitivanja su izvođena od strane dva obučena istraživača (dr Raphael Giraud i dr Bojana Vujović) korišćenjem aparata za transtorakalnu ehokardiografiju (Philips Sparq Ultrasound System, Gland, Switzerland) opremljenog sa programom snimanja tkivnog Dopplera i S4-2 ultrazvučnom sondom za srce [2-4 MHz]. Konvencionalna ehokardiografija, uključujući M-mod, dvodimenzionalne analize, i Dopler mjerenja su izvođena. Ehokardiografske slike su snimane zajedno sa elektrokardiogramom. Sva mjerenja su snimana pri brzini od 150 mm/s i digitalno pohranjena na hardveru da bi kasnije ponovo bila puštana i analizirana. Sva mjerenja su analizirana od strane dva istraživača (dr Raphael Giraud i dr Bojana Vujović). Istraživači nisu bili svjesni vrijednosti saturacije centralne venske krvi tokom mjerenja integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće. Koristeći apikalni petokomorni prozor, integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće je mjereno putem površine ispod krive pulsog talasa Dopler signala (laminarni signal protoka) dobijenog na nivou anulusa aorte. Izračunat je prosjek 5-10 uzastopnih mjerenja integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće kod pacijenata u sinusnom ritmu ili sa pejsmejkerom odnosno 10 mjerenja kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Test pasivnog podizanja nogu je nakon toga izvođen tako što je pacijent dovođen u poziciju u kojoj su noge pasivno podizane za 45% a trup bi bio u horizontalnoj poziciji (pomijeranjima kreveta) [25]. Nakon 1 minuta, kada bi test pasivnog podizanja nogu ostvario svoj maksimalni efekat, sproveden je još jedan set mjerenja, uključujući i srednji arterijski pritisak, srčanu frekvencu, centralni venski pritisak, integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće mjereno transtorakalnom ehokardiografijom, i saturacija centralne venske krvi-ScvO₂ (aparatom CeVOX), sistematski tim redom. Nakon toga, pacijent je vraćen u poluležeći položaj. Nakon 5 min, izvodili smo treći set mjerenja, opet uključujući srčanu frekvencu, arterijski i centralni venski pritisak, i integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće transtorakalnom ehokardiografijom. Kako je test pasivnog podizanja nogu planiran sa ciljem da se nakon njega primjeni infuzija 500ml fiziološkog rastvora, infuzija bi bila nakon toga sprovedena u trajanju od 10minuta. Odmah nakon infuzije tečnosti, poslednji četvrti set mjerenja

srednjeg arterijskog pritiska, srčane frekvence, centralnog venskog pritiska, saturacije centralnog venskog pritiska-ScVO₂ (CeVOX) i integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće je sprovedeno. Doze kateholamina i lijekova za analgosedaciju, kao i parametri mehaničke ventilacije su tokom studije ostali nepromijenjeni.

Statistička analiza za monocentričnu prospektivnu studiju:

Test pasivnog podizanja nogu je definisan kao pozitivan ukoliko bi došlo do povećanja integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće $\geq 15\%$. Pozitivan hemodinamski odgovor na infuziju 500ml kristaloidnog rastvora je definisan ukoliko bi integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće bilo povećano za 15% odmah nakon infuzije tečnosti. Varijacija saturacije centralne venske krvi $\Delta ScvO_2$ u procentima je definisana kao :

ScvO₂ nakon testa pasivnog podizanja nogu – ScvO₂ početni

ScvO₂ početni

i

ScvO₂ nakon intravenske infuzije – ScvO₂ prije infuzije

ScvO₂ prije infuzije.

Podaci su izražavani kao srednje vrijednosti \pm standardna devijacija (SD), mediana [interkvartilni nivo, IQR], i broj (procenat). Normalnost je procijenjivana Kolmogorov– Smirnov testom. Poređenja ovih vrijednosti u paru između različitih vremena su izvođena uparenim Studentskim *t*-testom. Poređenja među pacijentima sa pozitivnim hemodinamskim odgovorom na pasivno podizanje nogu i pacijenata sa negativnim hemodinamskim odgovorom na pasivno podizanje nogu su izvođena dvokrakim Studentskim *t*-testom ili Wilcoxon testom, prema potrebi. Upoređivali smo procentualne promjene u integralnom vremenu brzine protoka krvi kroz aortno ušće naspram procentualnih varijacija u saturaciji centralne venske krvi analizom linearne regresije (za procentualne varijacije). Korelacije su procijenjivane Pirsonovim koeficijentom. ROC krive (Receiver operating characteristic (ROC) (sa 95% intervalom povjerenja) su napravljene da opišu sposobnost procentualnih promjena u saturaciji centralne venske krvi (ΔScV_o_2) nakon testa pasivnog podizanja nogu i infuzije 500ml kristaloidnog rastvora da predvide i detektuju procentualne promjene u integralu vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće takođe nakon testa pasivnog podizanja nogu i infuzije 500ml kristaloidnog rastvora. Površine ispod ROC krive su upoređivane Hanley-McNeil testom [17]. Youden-ov index je izračunavan kao $\text{sensitivnost} + \text{specifičnost} - 1$ i korišćen je da determiniše dijagnostički prag. Statističke analize su izvođene uz pomoć programa GraphPad Prism (GraphPad Prism version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, California USA).

Materijal, metode i plan istraživanja za retrospektivnu studiju:

Drugi dio istraživanja je retrospektivna studija kojom su analizirani ishodi, morbiditet, komplikacije i mortalitet u bolnici kod 149 pacijenata nakon kardiohirurških operacija koji su bili primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja izmjeđu 2008.- 2018.god. Poriijeklo podataka su dva softverska programa: Clinisoft i Kompjuterizovani dosijei pacijenata. Studija je odobrena od Etičkog komiteta za istraživanja u Ženevi, i registrovana je na BASEC portalu pod brojem 2018-00650.

Istraživan je uticaj preoperativnih i intraoperativnih varijabli na razvoj okultne hipoperfuzije, kao i uticaj postoperativnih varijabli mjerenih neposredno postoperativno po završetku kardiohirurških operacija a nakon prijema u jedinicu intenzivnog liječenja.

Od preoperativnih varijabli uzimani su sledeći podaci: demografski podaci- starost, indeks telesne mase, pol; ranija oboljenja pacijenta- hipertenzija, prethodno respiratorno oboljenje, hronično renalno oboljenje, diabetes mellitus; tip hirurgije: bajpas koronarnih arterija, zamjena valvule, bajpas koronarnih arterija+zamjena valvule, Bentall, i ostalo;

Od intraoperativnih varijabli uzimani su sledeći podaci: trajanje ekstrakorporalne cirkulacije

(min), trajanje aortne klemene (min), ukupni gubici krvi intraoperativno, volumen transfuzije intraoperativno, ukupni balans tečnosti intraoperativno.

Od **postoperativnih varijabli** uzimani su sledeći podaci: APACHE II skor (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), SAPS II skor (Simplified Acute Physiology Score), SOFA skor (Sequential Organ Failure Assessment) na prijemu, 24h postoperativno, kao i srednji SOFA skor, Δ SOFA skor za prva 24h. Bilježena je i potreba za kateholaminima i mehaničkom ventilacijom kod svih pacijenata, zatim fiziološke varijable po prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja u tri vremena (T1- na prijemu, T2- 6-12h postoperativno, T3-24h postoperativno) i to sledećim redom: srednji arterijski pritisak, centralni venski pritisak, diureza, saturacija centralne venske krvi (ScvO₂), laktati, klirens laktata u prvih 24h, pH krvi, bazni eksces, vrijednost hemoglobina, okultna hipoperfuzija (srednje teška globalna tkivna hipoperfuzija i teška globalna tkivna hipoperfuzija)

Standardni postoperativni monitoring u jedinicama intenzivnog liječenja uključuje: invazivno mjerenje srednjeg arterijskog pritiska (MAP), centralnog venskog pritiska (CVP), diureze, mjereno u tri vremena- na prijemu (T1), 6-12h postoperativno (T2) i 24h postoperativno (T3), zatim saturacije centralne venske krvi (ScvO₂), serumskog nivoa laktata, arterijske gasne analize (Ph, BE, vrijednost hemoglobina), i rutinski laboratorijski testovi dobijeni intermitentnim uzorkovanjem krvi takođe u tri vremena- na prijemu (T1), 6-12h postoperativno (T2) i 24h postoperativno (T3).

Kriterijumi postoperativne insuficijencije organa su definisani:

-Cirkulatorna insuficijencija: potreba za kateholaminima da bi se održao srednji arterijski pritisak ≥ 65 mmHg nakon adekvatne intravenske nadoknade tečnosti.

- Akutna respiratorna insuficijencija: potreba za neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom.

- Akutna bubrežna insuficijencija: povećanje nivoa kreatinina u serumu 1,5x ili povećanje kreatinina >0.3 mg/dl ili smanjenje diureze <0.5 ml/kg na sat tokom 6h.

-Neurološko oštećenje: moždani udar ili fokalni deficit ili koma (GCS ≤ 8) ili delirijum (mjeren CAMICU skorom- Confusion Assesment Method in Intensive care unit).

Postoperativne velike komplikacije i organske disfunkcije su procjenjivane u skladu sa prethodno definisanim kriterijumima sve do otpusta iz bolnice ili smrti sledećim redom: postoperativna infekcija (pneumonija, infekcija urinarnog trakta, infektivni endokarditis, perikarditis, mediastinitis, infekcija rane, peritonitis, sepsa, septični šok), akutna respiratorna insuficijencija, akutna bubrežna insuficijencija i akutna srčana insuficijencija, postoperativno krvarenje, ishemijski događaj (akutni cerebrovaskularni izult, akutni infarkt miokarda), i postoperativna smrtnost.

Statistička analiza retrospektivne studije

Populacija obuhvaćena studijom je podijeljena u dvije grupe prema pojavi komplikacija i organskih disfunkcija. Normalna distribucija svih preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih varijabli je procijenjivana grafičkim metodama i Kolmogorov-Smirnov testom. Svi podaci su prezentovani apsolutnim vrijednostima (%), i kao srednje vrijednosti \pm standardna devijacija (SD) ili kao medijana (interkvartilni raspon) kada je to bilo neophodno. Razlike između dvije grupe u početnim vrijednostima su analizirane korišćenjem Studentskog t testa ili Mann-Whitney U testa za kontinuirane varijable, a Hi-skver testa ili Fisher-ovog testa za kategorijske varijable. Ponavljane analize mjerenja varijanse su korišćene da bi se upoređivale varijable tokom vremena. Univarijantna analiza je izvođena da bi se testirala povezanost varijabli sa ishodišnom organskom disfunkcijom i komplikacijama, dužinom liječenja u jedinicama intenzivne njege i smrtnošću. Logistička regresija je izvođena za multivarijantnu analizu za sve univarijantne relevantne kovarijante koje diskriminišu dvije grupe pacijenata (p vrijednost <0.05 je smatrana za

statistički značajnu i postavljena je kao limit uključenja). Hijerarhijski metod unosa u dva bloka je korišćen. U prvom bloku, varijable od ranije poznate da utiču na ishod su unošene. U drugom bloku sve ostale varijable su unošene. ROC krive (Receiver operating characteristic) su pravljene da bi se identifikovale optimalne granične vrijednosti za povezanost sa ishodima, a izračunavane su i površina ispod ROC krive, senzitivnost i specifičnost. P vrijednost manja od 0.05 je smatrana za statistički značajnu. Statistička analiza je izvođena korišćenjem SPSS 25.0 softvera (Chicago, IL, USA)

B4. Naučni doprinos

Doprinos prospektivne studije je da doda značajne rezultate već postojećim istraživanjima iz oblasti hemodinamskog monitoringa. Jednostavnost i neinvazivni karakter u predviđanju odgovora pacijenta na nadoknadu tečnosti nose veliki potencijal da budu generalizovani i usvojeni i u zemljama sa ograničenim sredstvima. Naučni radovi sve više ukazuju na vezu hemodinamske optimizacije pacijenta sa kraćim oporavkom i boravkom pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja, čime se skraćuju troškovi liječenja po pacijentu i smrtnost. Rezultati ove studije imaju veliki potencijal da značajno utiču na svakodnevnu praksu ljekara i medicinskih sestara u jedinicama intenzivnog liječenja, kako u zemlji, tako i u inostranstvu.

Doprinos retrospektivne studije je da analizira dijagnostički i prognostički značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom i laktata izolovano ili udruženo kao markera okultne hipoperfuzije, kao i SOFA skora u pojavi komplikacija, organskih disfunkcije, morbiditeta i mortaliteta nakon kardiohirurških operacija, i da uporedi njihov prognostički značaj.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

Kandidatkinja je kao stipendista za izvrsnost za doktorske studije Ministarstva nauke Vlade Crne Gore, i stipendista Vlade Švajcarske za izvrsnost u istraživanju boravila od juna 2017.god do oktobra 2018.god u Ženevi, gdje je radila kao specijalizant i istraživač na odjeljenju Intenzivne njege Univerzitetske bolnice u Ženevi.

Mišljenje i prijedlog komisije

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je zaključila da:

- Predložena tema doktorskog istraživanja je originalna i inovativna, te u potpunosti zadovoljava nivo doktorske disertacije
- Izloženi ciljevi i postavljene hipoteze su jasno definisani
- Metodologija i plan istraživanja su detaljno objašnjeni
- Uočen je značajan naučni doprinos predložene teme doktorske disertacije.

Uzimajući u obzir sve navedeno, Komisija je dala pozitivnu ocjenu o podobnosti teme doktorske teze, kandidatkinje dr med Bojane Vujović.

Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak rada na doktorskoj disertaciji.

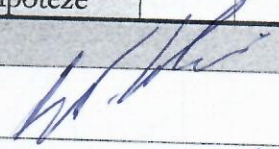


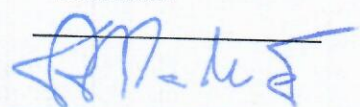
Prijedlog izmjene naslova

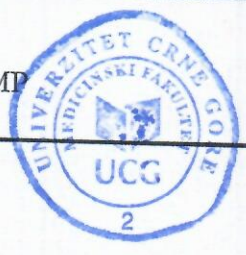
Komisija je saglasna sa predloženim naslovom teme doktorske disertacije

Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora

/

Planirana odbrana doktorske disertacije

Drugi kvartal 2023.god		
Izdvojeno mišljenje		
/		Ime i prezime
Napomena		
(popuniti po potrebi)		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Prof dr Aleksandar Nikolić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore- predsjednik komisije		
Prof dr Nevena Kalezić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, Srbija- mentor član		
Prof dr Aneta Bošković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član		
U Podgorici, (navesti datum)	DEKAN	
MP		



PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Prof dr Aleksandar Nikolić	1. Da li su pacijenti koji su bili u sepsi uključivani u kliničku monocentričnu prospektivnu studiju?
Prof dr Nevena Kalezić	1. Zašto je važno da svi parametri sedacije, mehaničke ventilacije, doze kateholamina i inotropa ostanu nepromijenjeni u toku izvođenja kliničke monocentrične prospektivne studije i kakav u tom smislu značaj ima koncept multimodalne analgezije u kardioanesteziji i kardiointenzivnoj njezi? 2. Govorili ste o neinvazivnom karakteru mjerenja srčanog minutnog volumena. Možete li nam reći koje još metode poznajete za mjerenje srčanog minutnog volumena sa osvrtom na prednosti i mane?
Prof dr Aneta Bošković	1. Koliki je vremenski period predviđen za kliničku prospektivnu studiju, a koliki za retrospektivnu studiju ?
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
(Titula, ime i prezime člana komisije)	
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	



UNIVERZITET CRNE GORE
ObrazacD1: Ocjena podobnosti doktorske teze i kandidata



Primjeno:	19.07.2022		
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	1067		

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr med, Bojana Vujović
Fakultet	Medicinski fakultet Podgorica
Studijski program	MEDICINA
Broj indeksa	2/13
Ime i prezime roditelja	Željko Vujović
Datum i mjesto rođenja	09.05.1983. Podgorica
Adresa prebivališta	Ul. 4.jula, br 113/16
Telefon	00382 69 178 975
E-mail	bojanawujovic@yahoo.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<ol style="list-style-type: none">1. Doktorand na Medicinskom fakultetu, Podgorica, Univerzitet Crne Gore, Octobar 2013.god-sada.(prosječna ocjena u dosadašnjem studiranju 10,0)2. Winfocus webinar- POCUS u stanjima šoka: Menadžment pacijenata sa organskom insuficijencijom i potporom mehaničke ventilacije, maj 2022.3. Svjetski Winfocus e-kongres , 'Pandemija i šire' jun 2021.god4. CERTAIN program, Mayo klinika, online edukacija u trajanju od godinu dana o liječenju kritično oboljelih pacijenata u jedinicama intenzivne njege, 1.april 2021.god-1.april 2022.god5. Član prve MoCCA kohorte i edukacija u liječenju kritično oboljelih Covid pacijenata na Robert Koch institutu i bolnici Charité u Berlinu(30.oktobar 2021.-7.novembar 2021.god)6. Specijalista anestezije, reanimacije i intenzivne terapije, Medicinski fakultet, Univerziteta u Beogradu, Srbija (decembar 2014.god- januar 2020.god)7. Kongres 'Osnovi mehaničke ventilacije', Euro KME, maj 2019.god, Beograd.8. 'Četvrti Beogradski anestezija forum- Novine u anesteziologiji, reanimatologiji i intenzivnom lečenju', april 2019.god, Beograd.9. XVIII kongres Anesteziologa i intenzivista Srbije, Beograd, novembar 2018.god10. Edukacija iz torakalne ehografije i ehografije perifernih mišića 3.0, organizovana od strane SARL Health impact, Univerzitetska bolnica u Ženevi, maj 2018.god11. Treći Winfocus kongres u Švajcarskoj, Ženeva, (kurs

	<p>ehokardiografije kritično oboljelih pacijenata- Winfocus basic echo-WBE) februar/mart 2018.god</p> <p>12. HINARI, istraživanje u zdravstvu, Radionica 'obuka za trenere', april, 2014., Podorica, Crna Gora</p> <p>13. Trening neonatalne reanimacije organizovan od strane KCCG u Podgorici, oktobar 2012, sponsorisan od strane dobrotvorne organizacije 'Svetaca poslednjih dana'. USA, u asocijaciji sa Ministarstvom zdravlja Crne Gore.</p> <p>14. Doktor medicine, Medicinski fakultet, Podgorica, Univerzitet Crne Gore, 2001.god – 2009.god. (prosječna ocjena 9,19)</p> <p>15. Program profesionalne razmjene (IFMSA-International federation of medical students association), odjeljenje radiologije, Univerzitetska bolnica u Vroclavu, Poljska, 01.08.2008.-31.08.2008.</p> <p>16. Peti naučni kongres 'Expertus forensis' Udruženja sudskih vještaka, maj 2006, Budva, Crna Gora.</p> <p>17. Gimnazija "Slobodan Škerović" Podgorica 1997-2001. Prirodno-matematički smjer, Diploma Luča I</p> <p>18. Osnovna škola 'Milorad Musa Burzan' – đak generacije</p> <p>19. Srednja muzička škola 'Vasa Pavić', odsjek klavir, 1997.-2000.</p> <p>20. Niža muzička škola 'Vasa Pavić', odsjek klavir 1991.- 1997</p>
Radno iskustvo	<p>1. Specijalista anestezije, reanimacije i intenzivne terapije, Klinika za anesteziju, reanimaciju i intenzivnu terapiju KCCG, februar 2020.god- sada</p> <p>2. Specijalizant anestezije, reanimacije i intenzivne terapije, Klinički Centar Srbije, bolnica 'Dragisa Mišović', Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Institut za majku i dete 'dr Vukan Čupić', Univerzitetska dečja klinika, Tiršova, Beograd, oktobar 2018-januar 2020.</p> <p>3. Istraživač i specijalizant anestezije, reanimacije i intenzivne terapije, odjeljenje Intenzivne njege Univerzitetske bolnice u Ženevi, od 01.juna 2017.god do oktobra 2018.god. (Dobitnica stipendije za izvrsnost za doktorske studije Ministarstva nauke Crne Gore i fondacije HERIC za 2017god, i dobitnica stipendije Švajcarske Vlade za izvrsnost u istraživanju za 2017/2018.god).</p> <p>4. Specijalizant anestezije, reanimacije i intenzivne terapije, Klinika za anesteziju, reanimaciju i intenzivnu terapiju, KCCG, decembar 2014.god – jun 2017.god</p> <p>5. Klinički doktor, Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore, januar 2012- oktobar 2014</p> <p>6. Doktor medicine na stažu, Dom zdravlja, Podgorica, decembar 2009.god- januar 2011.god</p>
Popis radova	<p>Giraud, R., Vujovic, B., Assouline, B., Neto Silva, I., & Bendjelid, K. (2021). Do ScvO2 variations induced by passive leg raising</p>

	predict fluid responsiveness? A prospective study. <i>Physiological Reports</i> , 9, e15012. https://doi.org/10.14814/phy2.15012
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Hemodinamski, dijagnostički i prognostički značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom kao markera okultne hipoperfuzije u ishodu liječenja kardiohirurških pacijenata
Na engleskom jeziku	Hemodynamic, diagnostic and prognostic significance of central venous oxygen saturation as a marker of occult hypoperfusion in the outcome of treatment of cardiothoracic patients
Obrazloženje teme	
<p>Uspješna primjena saturacije centralne venske krvi kao hemodinamskog cilja u liječenju rane sepse je dovela do povećanja interesovanja za upotrebu ovog parametra kod hirurških pacijenata. [1]. Saturacija kiseonikom venske krvi je predmet istraživanja preko 50 godina, ali naročito tokom posljednje dvije decenije količina literature koja opisuje promjene saturacije kiseonikom centralne venske krvi i saturacije kiseonikom miješane venske krvi kod kritično oboljelih pacijenata uključujući i visoko rizične hirurške pacijente je posledično rasla.</p> <p>Globalna tkivna hipoksija nastaje kao posledica neravnoteže između sistemskog snabdijevanja kiseonika i sistemske potrošnje kiseonika. Nепреpoznata i neliječena globalna tkivna hipoksija povećava morbiditet i mortalitet. Pravilna i pravovremena detekcija globalne tkivne hipoksije samim tim su od vitalne važnosti, jer fizičkim pregledom, vitalnim znacima, invazivnim mjerenjima arterijskog krvnog pritiska, centralnog venskog pritiska i diureze dobijaju se važni podaci ali nedovoljni da detektuju globalnu tkivnu hipoksiju [2]. Isto kao i saturacija kiseonikom miješane venske krvi koja je korišćena kao substituent odnosa snabdijevanja i potrošnje kiseonika tokom liječenja kritično oboljelih pacijenata i saturacija kiseonikom centralne venske krvi se smatra da detektuje globalnu tkivnu hipoksiju. [3] Sa fiziološke tačke gledišta, paralelna povećanja srčanog minutnog volumena, saturacije miješane venske krvi, i saturacije centralne venske krvi nakon intravenske nadoknade tečnosti (varijacija saturacije kiseonikom centralne venske krvi) postoji. Zaista, već je dokazano da varijacije saturacije centralne venske krvi (ScvO₂) nakon intravenske nadoknade tečnosti mogu efikasno da je kategorišu kao alternativni marker koji definiše hemodinamski odgovor. [4]</p> <p>Kao rezultat ekstenzivne debate u literaturi, upotreba Swan-Ganz katetera plućne arterije je postala nepopularna. [5,6] S druge strane, mjerenja saturacije centralne venske krvi zahtijeva postavljanje centralnog venskog katetera u jugularnoj ili veni subklaviji tako da se njegov vrh nalazi u gornjoj šupljoj veni, i smatraju se za standard u liječenju kritično oboljelih. Mjerenja mogu biti rađena intermitentno uzorkovanjem krvi ili kontinuirano, spektrofotometrijskim kateterom (CeVOX aparat).</p> <p>Istraživanje će se sastojati iz dva dijela: prospektivne monocentrične kliničke studije i retrospektivne studije. Prospektivnom kliničkom studijom je cilj da se pokaže da li varijacija saturacija centralne venske krvi kiseonikom (ScvO₂) mjerena Cevox aparatom a nakon testa pasivnog podizanja nogu i nakon infuzije kristaloidnog rastvora može smatrati za jedan od hemodinamskih markera koji definišu hemodinamski odgovor kod kardiohirurških pacijenata neposredno postoperativno, a retrospektivnom studijom da li saturacija centralne venske krvi kiseonikom izolovano ili udruženo sa laktatima kao marker globalne tkivne hipoksije i okultne hipoperfuzije ima dijagnostički i prognostički</p>	

značaj u pojavi komplikacija, organskih disfunkcija, povećanja dužine liječenja u jedinicama intenzivne njege, morbiditeta i mortaliteta .

Pregled istraživanja

Tema istraživanja se sastoji iz dva dijela- kliničke monocentrične prospektivne studije i retrospektivne studije.

Klinička prospektivna studija: Intravenska nadoknada tečnosti se obično smatra za terapiju prvog izbora u cilju povećanja srčanog minutnog volumena kod pacijenata sa cirkulatornom insuficijencijom, naročito u postoperativnom periodu nakon kardiohirurških operacija, kada većina ovih pacijenata pati od hipovolemije [4, 8]. Stoga, krucijalno je predvidjeti odgovor srčanog minutnog volumena na intravensku nadoknadu tečnosti prije sprovođenja ovog testa [13], naročito kada nije očigledan, kao što je to slučaj u postoperativnoj fazi nakon kardiohirurških operacija. Test pasivnog podizanja nogu je mehanički metod, i jedan od pristupa trenutno raspoloživih u ovom smislu [21,22]. Transtorakalna ehokardiografija (TTE) takode može procijeniti hemodinamski odgovor i nakon testa pasivnog podizanja nogu i nakon testa intravenske nadoknade tečnosti (kristaloidnog rastvora) mjerenjem promjena u integralnom vremenu brzine protoka krvi kroz aortno ušće [19]. Štaviše, decenijama, monitoring saturacije miješane venske krvi je korišćen kao substituent odnosa snabdijevanja i potrošnje kiseonika tokom liječenja kritično oboljelih pacijenata. [3]. Sa fiziološke tačke gledišta, paralelna povećanja srčanog minutnog volumena, saturacije miješane venske krvi, i saturacije centralne venske krvi nakon intravenske nadoknade tečnosti (varijacija saturacije kiseonikom centralne venske krvi) postoji [4]. Zaista, već je dokazano da varijacije saturacije centralne venske krvi (ScvO2) nakon intravenske nadoknade tečnosti mogu efikasno da je kategorišu kao alternativni marker koji definiše hemodinamski odgovor [4]. Kako se saturacija kiseonikom centralne venske krvi kontinuirano mjeri sa CeVOX aparatom (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany), njime je moguće pratiti i varijacije saturacije centralne venske krvi [9,18], cilj ove prospektivne studije je da evaluiru da li varijacija saturacije centralne venske krvi izazvana manevrom pasivnog podizanja nogu može biti minimalno invazivno sredstvo u predviđanju potencijalno pozitivnog hemodinamskog odgovora na intravensku nadoknadu tečnosti nakon kardiohirurških operacija.

Retrospektivna studija: Poznato je da je kardiovaskularna hirurgija povezana sa mnogim agresivnim faktorima, uključujući i operativnu traumu, kardioplegiju, ishemijsko-reperfuzionu leziju i kontakt krvi sa bioaktivnim površinama, potencijalno povezanim sa faktorima aktivacije trombocita i inflamacijom [30,31]. Nekoliko cirkulišućih inflamatornih medijatora, uključujući proinflamatorne i antiinflamatorne citokine za koje je dokazano da cirkulišu nakon kardiohirurške operacije mogu dovesti do sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS-a) i postoperativne disfunkcije organa. Sistemski inflamatorni odgovor može biti samoograničavajući ili može progredirati. Tokom ovog procesa, cirkulatorne abnormalnosti (intravaskularna deplecija volumena, periferna vazodilatacija, i vazoplegija) dovode do poremećaja perfuzije i neravnoteže između sistemske isporuke kiseonika i kiseonične potrošnje, dovodeći do globalne tkivne hipoksije [2,33]. Detekcija ovih poremećaja perfuzije se ne može pouzdano mjeriti parametrima koji se rutinski mjere kao što su arterijski krvni pritisak, srčana frekvencija, saturacija arterijske krvi kiseonikom (SaO2), centralnim venskim pritiskom i diurezom zato što kompenzatorni mehanizmi održavaju normotenzivno i normooksemično stanje [2,33]. Smanjenje snabdijevanja tkiva kiseonikom se inicijalno kompenzuje povećanjem ekstrakcije kiseonika u tkivima čime se

objašnjava zašto se inicijalno potrošnja kiseonika u tkivima održava. Međutim, kada se prevaziđe kapacitet za ekstrakciju kisonika u tkivima, potrošnja kisonika počinje da pada [2,32]. Da bi se procijenila neravnoteža između snabdijevanja i potrošnje kiseonikom koristi se bilo saturacija miješane venske krvi (SvO₂) bilo saturacija centralne venske krvi (ScVO₂) kao surogat saturacije miješane venske krvi koji reprezentuje balans kiseonika gornjeg dijela tijela čime se zanemaruje krv iz donjeg dijela tijela i miokardijuma [2,32-35]. Iako se zna da saturacija centralne venske krvi prevazilazi saturaciju miješane venske krvi za 7% kod kritično oboljelih, ipak se koristi kao supstituent za miješanu vensku krv jer postoji dobra korelacija između varijacija saturacije centralne venske krvi i saturacije miješane venske krvi kroz široku paletu hemodinamskih stanja [2,32-35]. Kada potrošnja kiseonikom padne, koncentracija laktata raste, indikujući promjenu metabolizma sa aerobne glikolize u citoplazmatsku anaerobnu glikolizu. Ovo može biti povezano sa organskom disfunkcijom i ako potraje s organskom insuficijencijom [36-39]. Ciljano orijentisana reanimacija se sastoji od strukturisanih kardiovaskularnih intervencija da bi se postigle prethodno definisane fiziološke varijable i tako osigurala adekvatna tkivna perfuzija i ćelijska oksigenacija u stanjima šoka i postoperativnim stanjima. Većina studija implementira ranu ciljano orijentisanu terapiju još od studije Rivers i dr (2001) koja je sprovedena u posebnim stanjima septičnog šoka, ali dalji podaci koji podržavaju implementaciju saturacije centralne venske krvi kao terapijskog cilja i dalje nedostaju u ostalim stanjima šoka i postoperativnim stanjima [1,42]. Umjerena globalna tkivna hipoksija (UGTH) - se definiše saturacijom centralne venske krvi (ScVo₂) ispod 70%, i $2 \leq \text{laktati} < 4$ mmol/l. Teška globalna tkivna hipoksija (TGTH) -se definiše saturacijom centralne venske krvi (ScVO₂) <70%, i laktatima ≥ 4 mol/l. Okultna hipoperfuzija se definiše kao umjerena ili teška globalna tkivna hipoksija u stanjima hemodinamske stabilnosti sa srednjim arterijskim pritiskom ≥ 65 mmHg, centralnim venskim pritiskom $\text{CVP} \geq 8$ mmHg, i diurezom $\geq 0,5$ ml/kg/h. Organska disfunkcija i organska insuficijencija nakon kardiohirurških operacija su udružene sa visokom stopom morbiditeta u jedinicama intenzivnog liječenja i može dovesti do produženog boravka u jedinicama intenzivnog liječenja i bolnici. SOFA skor (Sequential Organ failure Assessment) može procijeniti organsku disfunkciju i insuficijenciju tokom vremena i korisna je u procijeni morbiditeta [40,41]. Procijena morbiditeta tokom boravka u jedinicama intenzivnog liječenja može obezbijediti važne informacije o bolesti pacijenta i odgovoru na liječenje. Iako je krajnji ishod bilo kog liječenja preživljavanje (ili mortalitet) ne može se smatrati za jedinu bitnu mjeru uspjeha ili neuspjeha liječenja u jedinici intenzivnog liječenja, i važno je naglasiti da je nekoliko studija pokazalo vezu između organske disfunkcije i mortaliteta.

Cilj i hipoteze

Cilj monocetrične kliničke prospektivne studije je da dokaže da li varijacija saturacije centralne venske krvi kiseonikom izazvana manevrom pasivnog podizanja nogu može da predvidjeti hemodinamski odgovor u vidu povećanja udarnog volumena i srčanog minutnog volumena na intravensku nadoknadu tečnosti kod mehanički ventiliranih pacijenata.

Cilj retrospektivne studije je da evaulira prediktivni značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom i laktata izolovano ili udruženo kao markera okultne hipoperfuzije u pojavi komplikacija, organskih disfunkcije, morbiditeta i mortaliteta nakon kardiohirurških intervencija, i da uporedi njihov prognostički značaj međusobno i sa SOFA skorom.

Materijali, metode i plan istraživanja

Materijali, metode i plan istraživanja za monocentričnu prospektivnu kliničku studiju
 Prvi dio istraživanja je monocentrična prospektivna klinička studija koja je sprovedena u jedinici intenzivnog liječenja bolnice tercijarnog nivoa. Kriterijumi uključenja pacijenata u studiju su: elektivni kardiohirurški pacijenti u neposrednom postoperativnom periodu uzrasta preko 18 godina, duboko sedirani i na mehaničkoj ventilaciji, kojima je potrebna nadoknada tečnosti volumenom kristaloidnog rastvora. Pacijenti koji su pokazali pozitivan odgovor na intravensku nadoknadu tečnosti 500ml kristaloidnog rastvora su definisani povećanjem integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće $\geq 15\%$ nakon nadoknade intravenske tečnosti (mjenenog transtorakalnom ehokardiografijom). Sprovedena intervencija kod pacijenata uključenih u ovu studiju podrazumijeva kontinuirano mjerenje saturacije kiseonikom centralne venske krvi (CeVOX uređajem, Pulsion Medical Systems) i mjerenje integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće (transtorakalnom ehokardiografijom) koji su mjereni u četiri vremena simultano prije i nakon testa pasivnog podizanja nogu kao i prije i nakon intravenske nadoknade tečnosti kristaloidnim rastvorom volumena 500ml.

Ova studija je sprovedena nakon odobrenja dobijenog od etičkog komiteta Univerzitetske bolnice u Ženevi (NAC 11-055). Svi pacijenti ili njihovi punomoćnici su pristali da učestvuju u studiji tako što su potpisali informisani pristanak. Studija je sprovedena u bolnici tercijarnog nivoa (Univerzitetska bolnica u Ženevi). Pacijenti uključeni u studiju su bili preko 18 godina starosti, a nakon elektivne kardiohirurške intervencije, opremljeni sa trolumenskim centralnim venskim kateterom (standard u liječenju). Kriterijumi za isključenje iz studije su: Pacijenti loše ehogenosti kod kojih nije moguće izmjeriti integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće, pacijenti u hipotermiji, [8, 15] pacijenti koji su aktivno krvarili i/ili kod kojih je očekivano preživljavanje bio manje od 24h. Pacijenti su uključivani u studiju tokom jednogodišnjeg perioda. Tokom sprovođenja protokola studije, tjelesna temperatura, parametri ventilacije, doze kateholamina i analgesodacije su ostali nepromijenjeni. Odluka o administraciji bolusa tečnosti u cilju povećanja intravaskularnog volumena (500 ml 0.9% fiziološkog rastvora tokom 10- minutne infuzije kao standard u liječenju) je odluka koja je prepuštena ordinirajućem intenzivisti. Odluka ordinirajućeg intenziviste da da bolus od 500ml tečnosti je bila preduslov za uključenje pacijenta u studiju. Svi pacijenti koji su ispunjavali kriterijume uključenja u studiju su bili uključeni osim ako bi prethodno odbili učešće u studiji ili ako glavni istraživači (dr Raphael Giraud i dr Bojana Vujović) nisu bili slobodni u tom trenutku.

Kod svih pacijenata korišćen je standardni monitoring (IntelliVue MP70, Philips Medical Systems, Philips Healthcare, the Netherlands), koji uključuje petokanalni EKG, pulsnu oksimetriju, kontinuirano mjerenje centralnog venskog pritiska (CVP) putem centralnog venskog katetera (CVC, Arrow International Inc, Teleflex Medical AG, Belp, Switzerland). Invazivno mjerenje arterijskog krvnog pritiska je vršeno kateterom lijeve radijalne arterije (3-French catheter, Vygon, Niederwangen, Bern, Switzerland). Neposredno nakon uključenja pacijenta u studiju CeVOX sonda (PV2022-37; Pulsion Medical System, Getinge, Munich, Germany) je postavljana u srednji lumen centralnog venskog katetera tako da joj distalni kraj bude na vrhu katetera prema preporukama proizvođača.

Ovo je omogućilo uzorkovanje krvi na najdistalnijem kraju centralnog venskog katetera u neposrednoj blizini vlakna sonde. Pozicija vrha centralnog venskog katetera je kontrolisana

(i korigovana) rendgenskim snimkom pluća i srca. Za gasne analize korišćen je aparat za gasne analize (Radiometer RSCH GmbH, Thalwil Switzerland). Osnovne acidobazne analize krvi su korišćene za kalibraciju CeVOX podjedinice PiCCO2 monitora (Pulsion Medical Systems, Getinge, Munich, Germany). Dalje kalibracije CeVOX sonde nisu izvođene tokom izvođenja studije na tom pacijentu. Nakon kalibracije tokom koje su pacijenti bili u poluležećoj poziciji, prikupljane su demografske karakteristike i hemodinamske varijable, uključujući arterijski i centralni venski pritisak, vrijednosti saturacije centralne venske krvi - ScvO₂ (CeVOX). Senzori pritiska koji su konektovani sa arterijskim i centralnim venskim kateterima su fiksirani na gornjem dijelu ruke pacijenta u nivou desne pretkomore srca. Ehokardiografska ispitivanja su izvođena od strane dva obučena istraživača (dr Raphael Giraud i dr Bojana Vujović) korišćenjem aparata za transtorakalnu ehokardiografiju (Philips Sparq Ultrasound System, Gland, Switzerland) opremljenog sa programom snimanja tkivnog Dopplera i S4-2 ultrazvučnom sondom za srce [2-4 MHz]. Konvencionalna ehokardiografija, uključujući M-mod, dvodimenzionalne analize, i Dopler mjerenja su izvođena. Ehokardiografske slike su snimane zajedno sa elektrokardiogramom. Sva mjerenja su snimana pri brzini od 150 mm/s i digitalno pohranjena na hardveru da bi kasnije ponovo bila puštana i analizirana. Sva mjerenja su analizirana od strane dva istraživača (dr Raphael Giraud i dr Bojana Vujović). Istraživači nisu bili svjesni vrijednosti saturacije centralne venske krvi tokom mjerenja integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće. Koristeći apikalni petokomorni prozor, integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće je mjereno putem površine ispod krive pulsno talasa Dopler signala (laminarni signal protoka) dobijenog na nivou anulusa aorte. Izračunat je prosjek 5-10 uzastopnih mjerenja integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće kod pacijenata u sinusnom ritmu ili sa pejsmejerom odnosno 10 mjerenja kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Test pasivnog podizanja nogu je nakon toga izvođen tako što je pacijent dovođen u poziciju u kojoj su noge pasivno podizane za 45% a trup bi bio u horizontalnoj poziciji (pomijeranjima kreveta) [25]. Nakon 1 minuta, kada bi test pasivnog podizanja nogu ostvario svoj maksimalni efekat, sproveden je još jedan set mjerenja, uključujući i srednji arterijski pritisak, srčanu frekvencu, centralni venski pritisak, integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće mjereno transtorakalnom ehokardiografijom, i saturacija centralne venske krvi - ScvO₂ (aparatom CeVOX), sistematski tim redom. Nakon toga, pacijent je vraćen u poluležeći položaj. Nakon 5 min, izvodili smo treći set mjerenja, opet uključujući srčanu frekvencu, arterijski i centralni venski pritisak, i integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće transtorakalnom ehokardiografijom. Kako je test pasivnog podizanja nogu planiran sa ciljem da se nakon njega primjeni infuzija 500ml fiziološkog rastvora, infuzija bi bila nakon toga sprovedena u trajanju od 10 minuta. Odmah nakon infuzije tečnosti, poslednji četvrti set mjerenja srednjeg arterijskog pritiska, srčane frekvence, centralnog venskog pritiska, saturacije centralnog venskog pritiska-ScvO₂ (CeVOX) i integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće je sprovedeno. Doze kateholamina i lijekova za analgesiju, kao i parametri mehaničke ventilacije su tokom studije ostali nepromijenjeni.

Statistička analiza za monocentričnu prospektivnu studiju:

Test pasivnog podizanja nogu je definisan kao pozitivan ukoliko bi došlo do povećanja integralnog vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće $\geq 15\%$. Pozitivan hemodinamski odgovor na infuziju 500ml kristaloidnog rastvora je definisan ukoliko bi integralno vrijeme brzine protoka krvi kroz aortno ušće bilo povećano za 15% odmah nakon infuzije tečnosti. Varijacija saturacije centralne venske krvi $\Delta ScvO_2$ u procentima je definisana kao :

ScvO₂ nakon testa pasivnog podizanja nogu – ScvO₂ početni

ScvO₂ početni

i

ScvO₂ nakon intravenske infuzije – ScvO₂ prije infuzije

ScvO₂ prije infuzije.

Podaci su izražavani kao srednje vrijednosti ± standardna devijacija (SD), mediana [interkvartilni nivo, IQR], i broj (procenat). Normalnost je procijenjivana Kolmogorov–Smirnov testom. Poređenja ovih vrijednosti u paru između različitih vremena su izvedena uparenim Studentskim *t*-testom. Poređenja među pacijentima sa pozitivnim hemodinamskim odgovorom na pasivno podizanje nogu i pacijenata sa negativnim hemodinamskim odgovorom na pasivno podizanje nogu su izvedena dvokrakim Studentskim *t*-testom ili Wilcoxon testom, prema potrebi. Upoređivali smo procentualne promjene u integralnom vremenu brzine protoka krvi kroz aortno ušće naspram procentualnih varijacija u saturaciji centralne venske krvi analizom linearne regresije (za procentualne varijacije). Korelacije su procijenjivane Pirsonovim koeficijentom. ROC krive (Receiver operating characteristic (ROC) (sa 95% intervalom povjerenja) su napravljene da opišu sposobnost procentualnih promjena u saturaciji centralne venske krvi ($\Delta ScvO_2$) nakon testa pasivnog podizanja nogu i infuzije 500ml kristaloidnog rastvora da predvide i detektuju procentualne promjene u integralu vremena brzine protoka krvi kroz aortno ušće takode nakon testa pasivnog podizanja nogu i infuzije 500ml kristaloidnog rastvora. Površine ispod ROC krive su upoređivane Hanley-McNeil testom [17]. Youden-ov index je izračunavan kao $\text{sensitivnost} + \text{specifičnost} - 1$ i korišćen je da determiniše dijagnostički prag. Statističke analize su izvedene uz pomoć programa GraphPad Prism (GraphPad Prism version 7.00 for Windows, GraphPad Software, La Jolla, California USA).

Materijal, metode i plan istraživanja za retrospektivnu studiju:

Drugi dio istraživanja je retrospektivna studija kojom su analizirani ishodi, morbiditet, komplikacije i mortalitet u bolnici kod 149 pacijenata nakon kardiohirurških operacija koji su bili primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja izmjeđu 2008.- 2018.god. Porijeklo podataka su dva softverska programa: Clinisoft i Kompjuterizovani dosije pacijenata. Studija je odobrena od Etičkog komiteta za istraživanja u Ženevi, i registrovana je na BASEC portalu pod brojem 2018-00650.

Istraživan je uticaj preoperativnih i intraoperativnih varijabli na razvoj okultne hipoperfuzije, kao i uticaj postoperativnih varijabli mjerenih neposredno postoperativno po završetku kardiohirurških operacija a nakon prijema u jedinicu intenzivnog liječenja.

Od **preoperativnih varijabli** uzimani su sledeći podaci: demografski podaci- starost, indeks tjelesne mase, pol; ranija oboljenja pacijenta- hipertenzija, prethodno respiratorno oboljenje, hronično renalno oboljenje, diabetes mellitus; tip hirurgije: bajpas koronarnih arterija, zamjena valvule, bajpas koronarnih arterija+zamjena valvule, Bentall, i ostalo;

Od **intraoperativnih varijabli** uzimani su sledeći podaci: trajanje ekstrakorporalne cirkulacije (min), trajanje aortne klemme(min), ukupni gubici krvi intraoperativno, volumen transfuzije intraoperativno, ukupni balans tečnosti intraoperativno.

Od **postoperativnih varijabli** uzimani su sledeći podaci: APACHE II skor (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), SAPS II skor (Simplified Acute Physiology Score), SOFA skor (Sequential Organ Failure Assessment) na prijemu, 24h postoperativno, kao i srednji SOFA skor, Δ SOFA skor za prva 24h. Bilježena je i potreba za kateholaminima i mehaničkom ventilacijom kod svih pacijenata, zatim fiziološke varijable po prijemu u

jedinicu intenzivnog liječenja u tri vremena (T1- na prijemu, T2- 6-12h postoperativno, T3- 24h postoperativno) i to sledećim redom: srednji arterijski pritisak, centralni venski pritisak, diureza, saturacija centralne venske krvi (ScVo₂), laktati, klirens laktata u prvih 24h, pH krvi, bazni eksces, vrijednost hemoglobina, okultna hipoperfuzija (srednje teška globalna tkivna hipoperfuzija i teška globalna tkivna hipoperfuzija)

Standardni postoperativni monitoring u jedinicama intenzivnog liječenja uključuje: invazivno mjerenje srednjeg arterijskog pritiska (MAP), centralnog venskog pritiska (CVP), diureze, mjereno u tri vremena- na prijemu (T1), 6-12h postoperativno (T2) i 24h postoperativno (T3), zatim saturacije centralne venske krvi (ScvO₂), serumskog nivoa laktata, arterijske gasne analize (Ph, BE, vrijednost hemoglobina), i rutinski laboratorijski testovi dobijeni intermitentnim uzorkovanjem krvi takode u tri vremena- na prijemu (T1), 6-12h postoperativno (T2) i 24h postoperativno (T3).

Kriterijumi postoperativne insuficijencije organa su definisani:

-Cirkulatorna insuficijencija: potreba za katecholaminima da bi se održao srednji arterijski pritisak ≥ 65 mmHg nakon adekvatne intravenske nadoknade tečnosti.

- Akutna respiratorna insuficijencija: potreba za neinvazivnom ili invazivnom mehaničkom ventilacijom.

- Akutna bubrežna insuficijencija: povećanje nivoa kreatinina u serumu 1,5x ili povećanje kreatinina >0.3 mg/dl ili smanjenje diureze <0.5 ml/kg na sat tokom 6h.

-Neurološko oštećenje: moždani udar ili fokalni deficit ili koma (GCS ≤ 8) ili delirijum (mjeren CAMICU skorom- Confusion Assesment Method in Intensive care unit).

Postoperativne velike komplikacije i organske disfunkcije su procjenjivane u skladu sa prethodno definisanim kriterijumima sve do otpusta iz bolnice ili smrti sledećim redom: postoperativna infekcija (pneumonija, infekcija urinarnog trakta, infektivni endokarditis, perikarditis, mediastinitis, infekcija rane, peritonitis, sepsa, septični šok), akutna respiratorna insuficijencija, akutna bubrežna insuficijencija i akutna srčana insuficijencija, postoperativno krvarenje, ishemijski događaj (akutni cerebrovaskularni izult, akutni infarkt miokarda), i postoperativna smrtnost.

Statistička analiza retrospektivne studije

Populacija obuhvaćena studijom je podijeljena u dvije grupe prema pojavi komplikacija i organskih disfunkcija. Normalna distribucija svih preoperativnih, intraoperativnih i postoperativnih varijabli je procijenjivana grafičkim metodama i Kolmogorov-Smirnov testom. Svi podaci su prezentovani apsolutnim vrijednostima (%), i kao srednje vrijednosti \pm standardna devijacija(SD) ili kao medijana (interkvartilni raspon) kada je to bilo neophodno. Razlike između dvije grupe u početnim vrijednostima su analizirane korišćenjem Studentskog t testa ili Mann-Whitney U testa za kontinuirane varijable, a Hi-skver testa ili Fisher-ovog testa za kategorijske varijable. Ponavljane analize mjerenja varijanse su korišćene da bi se upoređivale varijable tokom vremena. Univarijantna analiza je izvedena da bi se testirala povezanost varijabli sa ishodima- organskom disfunkcijom i komplikacijama, dužinom liječenja u jedinicama intenzivne njege i smrtnošću. Logistička regresija je izvedena za multivarijantnu analizu za sve univarijantne relevantne kovarijante koje diskriminišu dvije grupe pacijenata (p vrijednost <0.05 je smatrana za statistički značajnu i postavljena je kao limit uključenja). Hijerarhijski metod unosa u dva bloka je korišćen. U prvom bloku, varijable od ranije poznate da utiču na ishod su unošene. U drugom bloku sve ostale varijable su unošene. ROC krive (Receiver operating characteristic) su pravljenе da bi se identifikovale optimalne granične vrijednosti za povezanost sa ishodima, a izračunavane su i površina ispod ROC krive, senzitivnost i specifičnost. P vrijednost manja

od 0.05 je smatrana za statistički značajnu. Statistička analiza je izvođena korišćenjem SPSS 25.0 softvera (Chicago, IL, USA).

Očekivani naučni doprinos

Doprinos prospektivne studije je da doda značajne rezultate već postojećim istraživanjima iz oblasti hemodinamskog monitoringa. Jednostavnost i neinvazivni karakter u predviđanju odgovora pacijenta na nadoknadu tečnosti nose veliki potencijal da budu generalizovani i usvojeni i u zemljama sa ograničenim sredstvima. Naučni radovi sve više ukazuju na vezu hemodinamske optimizacije pacijenta sa kraćim oporavkom i boravkom pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja, čime se skraćuju troškovi liječenja po pacijentu i smrtnost. Rezultati ove studije imaju veliki potencijal da značajno utiču na svakodnevnu praksu ljekara i medicinskih sestara u jedinicama intenzivnog liječenja, kako u zemlji, tako i u inostranstvu.

Doprinos retrospektivne studije je da evalira dijagnostički i prognostički značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom i laktata izolovano ili udruženo kao markera okultne hipoperfuzije, kao i SOFA skora u pojavi komplikacija, organskih disfunkcije, morbiditeta i mortaliteta nakon kardiohirurških operacija, i da uporedi njihov prognostički značaj.

Spisak objavljenih radova kandidata

Giraud, R., Vujovic, B., Assouline, B., Neto Silva, I., & Bendjelid, K. (2021). Do ScvO₂ variations induced by passive leg raising predict fluid responsiveness? A prospective study. *Physiological Reports*, 9, e15012. <https://doi.org/10.14814/phy2.15012>

Popis literature

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377
2. van Beest, P., Wietasch, G., Scheeren, T., Spronk, P., and Kuiper, M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal - a yet unfinished puzzle. *Critical Care* 8 (2011) 15:232
3. Kandel, G., & Aberman, A. (1983). Mixed venous oxygen saturation. Its role in the assessment of the critically ill patient. *Archives of Internal Medicine*, 143(7), 1400-1402. <https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350070120019>.
4. Giraud, R., Siegenthaler, N., Gayet-Ageron, A., Combescure, C., Romand, J. A., & Bendjelid, K. (2011). ScvO₂ as a marker to define fluid responsiveness. *Journal of Trauma*, 70(4), 802-807.
5. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Payen D, Wiedermann CJ, Zandstra DF, Sprung CL: Use of the pulmonary catheter is not associated with worse outcome in the ICU. *Chest* 2005, 128:2722-2731.
6. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366:472-477

7. Bendjelid, K. (2005). Right atrial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest*, 128(5), 3639–3640. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3639>.
8. Bendjelid, K., Schutz, N., Suter, P. M., & Romand, J. A. (2006). Continuous cardiac output monitoring after cardiopulmonary bypass: A comparison with bolus thermodilution measurement. *Intensive Care Medicine*, 32(6), 919–922.
9. Baulig, W., Dullenkopf, A., Kobler, A., Baulig, B., Roth, H. R., & Schmid, E. R. (2008). Accuracy of continuous central venous oxygen saturation monitoring in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 22(3), 183–188. <https://doi.org/10.1007/s10877-008-9123-2>.
10. Cannesson, M., Le Manach, Y., Hofer, C. K., Goarin, J. P., Lehot, J. J., Vallet, B. et al (2011). Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: A "gray zone" approach. *Anesthesiology*, 115(2), 231–241. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318225b80a>.
11. Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C. et al (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795–1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>.
12. Cherpanath, T. G., Hirsch, A., Geerts, B. F., Lagrand, W. K., Leeftang, M. M., Schultz, M. J. et al (2016). Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: A systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Critical Care Medicine*, 44(5), 981–991. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001556>.
13. Ganter, M. T., Geisen, M., Hartnack, S., Dzemali, O., & Hofer, C. K. (2018). Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients: The performance of seven different functional hemodynamic parameters. *BMC Anesthesiology*, 18(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0520-x>.
14. Giraud, R., Siegenthaler, N., & Bendjelid, K. (2011). Transpulmonary thermodilution assessments: Precise measurements require a precise procedure. *Critical Care*, 15(5), 195. <https://doi.org/10.1186/cc10459>.
15. Giraud, R., Siegenthaler, N., & Bendjelid, K. (2013). Cardiac index during therapeutic hypothermia: Which target value is optimal? *Critical Care*, 17(2), 214. <https://doi.org/10.1186/cc12523>.
16. Giraud, R., Siegenthaler, N., Merlani, P., & Bendjelid, K. (2017). Reproducibility of transpulmonary thermodilution cardiac output measurements in clinical practice: A systematic review. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 31(1), 43–51. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9823-y>.
17. Hanley, J. A., & McNeil, B. J. (1982). The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 143(1), 29–36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>.
18. Herner, A., Haller, B., Mayr, U., Rasch, S., Offman, L., Schmid, R. et al (2018). Accuracy and precision of ScvO₂ measured with the CeVOX-device: A prospective study in patients with a wide variation of ScvO₂-values. *PLoS One*, 13(4), e0192073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192073>.

19. Lamia, B., Ochagavia, A., Monnet, X., Chemla, D., Richard, C., & Teboul, J. L. (2007). Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Medicine*, 33(7), 1125–1132. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0646-7>
20. Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2642–2647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a590da>.
21. Mesquida, J., Gruartmoner, G., & Ferrer, R. (2017). Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: A review. *Current Opinion in Critical Care*, 23(3), 237–243. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000404>.
22. Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R. et al (2006). Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1402–1407. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06>
23. Monnet, X., Julien, F., Ait-Hamou, N., Lequoy, M., Gosset, C., Jozwiak, M. et al (2013). Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Critical Care Medicine*, 41(6), 1412–1420. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318275cece>.
24. Monnet, X., Letierce, A., Hamzaoui, O., Chemla, D., Anguel, N., Osman, D. et al (2011). Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine. *Critical Care Medicine*, 39(6), 1394–1399. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31820edcf0>.
25. Monnet, X., & Teboul, J. L. (2015). Passive leg raising: Five rules, not a drop of fluid! *Critical Care*, 19, 18. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0708-5>.
26. Musialowicz, T., Ellam, S., Valtola, A., Halonen, J., & Lahtinen, P. (2019). Mixed venous oxygen saturation during the transcatheter aortic valve replacement—A prospective cohort study. *Open Journal of Anesthesiology*, 9, 140–153. <https://doi.org/10.4236/ojanes.2019.97014>.
27. Pierrakos, C., Velissaris, D., Scolletta, S., Heenen, S., De Backer, D., & Vincent, J. L. (2012). Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Medicine*, 38(3), 422–428. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2457-0>.
28. Squara, P. (2014). Central venous oxygenation: When physiology explains apparent discrepancies. *Critical Care*, 18(6), 579. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0579-9>.
29. Xu, B., Yang, X., Wang, C., Jiang, W., Weng, L., Hu, X. et al (2017). Changes of central venous oxygen saturation define fluid responsiveness in patients with septic shock: A prospective observational study. *Journal of Critical Care*, 38, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.09.030>
30. de Mendonça-Filho, H.T.F., Pereira, K.C., Fontes, M. et al. Circulating inflammatory mediators and organ dysfunction after cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational study. *Crit Care* (2006) 10: R46.

31. Gando, S., Nishihira, J., Kobayashi, S. et al. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* (2001) 27: 1187.
32. Balzer, F., Sander, M., Simon, M. et al. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long-term mortality: an observational cross-sectional study. *Crit Care* (2015) 19: 168.
33. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care* 2005, 9(6):R694-699.
34. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, et al. Low and "supranormal" central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2011;37:52-9.
35. Koning, N.J., Simon, L.J., Asfar, P., Baufreton, C., Boer, C. Systemic microvascular shunting through hyperdynamic capillaries after acute physiological disturbances following cardiopulmonary bypass. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2014) 307: 967-975
36. Ducrocq N., Kimmoun A., Levy B. Lactate or ScvO2 as an endpoint in resuscitation of shock states? *Minerva Anestesiologica* 2013 September;79(9):1049-58
37. Suetrong, B., Walley, K.R., Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic. *CHEST* 2016; 149(1):252-261
38. Mikkelsen ME; Miltiades AN; Gaieski DF; Goyal M; Fuchs BD; Shah CV; and al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009; 37(5):1670-7
39. Shoemaker, W.S., Appel, P.L., Kram, H.M. Role of Oxygen Debt in the Development of Organ Failure Sepsis, and Death in High-Risk Surgical Patients. *Chest* 1992; 102(1):208-215
40. Peres Bota, D., Melot, C., Lopes Ferreira, F. et al. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* (2002) 28: 1619.
41. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent J. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.
42. Pavlovic, G., Diaper, J., Ellenberger, C. Frei A., Bendjelid, K., et al. Impact of early haemodynamic goal-directed therapy in patients undergoing emergency surgery: an open prospective, randomised trial. *J Clin Monit Comput* (2016) 30: 87-99.
43. Chioléro, R., Flatt, J., Revely, J., Jéquier, E. Effects of Catecholamines on Oxygen Consumption and Oxygen Delivery in Critically Ill Patients. *Chest* 1991;100(6):1676-84.
44. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985,13:818-829.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM		
Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.		
Prvi mentor	Prof dr Nevena Kalezić	<i>Nevena Kalezić</i>
Drugi mentor	(Ime i prezime)	/
Doktorand	Dr Bojana Vujović	<i>Bojana Vujović</i>
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.		
U Podgorici, februar 2022.god (navesti datum)		
		Ime i prezime doktoranda <i>Bojana Vujović</i>

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 1841/11
Podgorica, 09.11.2022. godine

Na osnovu člana 64 stav 1 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore i člana 32 a Pravila doktorskih studija (Bilten Univerziteta Crne Gore 513/20 i 561/22) a na osnovu Saglasnosti Odbora za doktorske studije broj: 01/2-777/3 od 13.10.2022. godine na Prijedlog Vijeća Medicinskog fakulteta broj:1557/7 od 29.09.2022. godine, Vijeće Medicinskog fakulteta na sjednici održanoj 09.11.2022. godine, donijelo je

ODLUKU

I

Usvaja se Prijava teme doktorske disertacije broj: 1067 od 19.07.2022. godine i imenuje Komisija za ocjenu prijave doktorske disertacije pod nazivom „**Hemodinamski, dijagnostički i prognostički značaj saturacije centralne venske krvi kiseonikom kao markera okultne hipoperfuzije u ishodu liječenja kardiohirurških pacijenata**“, kandidata **dr med Bojane Vujović**, u sastavu:

1. Prof. dr Aleksandar Nikolić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, predsjednik
2. Prof.dr Nevena Kalezić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, mentor-član
3. Prof. dr Aneta Bošković, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, član

II

Kandidat je obavezan pred Komisijom za ocjenu prijave doktorske disertacije javno obrazložiti ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izloži istraživački program sa uslovima za uspješan završetak disertacije, u roku od 30 dana od dana imenovanja komisije.

Komisija je dužna da dostavi Izvještaj koji sadrži ocjenu prijave doktorske disertacije Vijeću Medicinskog fakulteta, u roku od 10 dana od dana javnog izlaganja kandidata iz tačke 1 ove Odluke.

III

Odluka stupa na snagu danom donošenja.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,
Prof dr Miodrag Radunović, dekan

Dostavljeno:
-članovima komisije
-Kandidatu
-Studentskoj službi