

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МАШИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Мариана Седлар

**ОПТО-МАГНЕТНА СПЕКТРОСКОПИЈА У
УТВРЂИВАЊУ ЕФЕКТА ХИПЕРБАРИЧНЕ
ОКСИГЕНАЦИЈЕ**

докторска дисертација

Београд, 2014

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING

Mariana Sedlar

**OPTO-MAGNETIC SPECTROSCOPY IN THE
EVALUATION OF THE EFFECTS OF HYPERBARIC
OXYGEN THERAPY**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2014

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

Ментор:	Проф. др Матија Лидија, ванредни професор Универзитет у Београду, Машински факултет
Чланови комисије:	Проф. др Драгутин Дебељковић, редовни професор Универзитет у Београду, Машински факултет Проф. др Александра Васић-Миловановић, редовни професор Универзитет у Београду, Машински факултет Доц. др Божица Бојовић, доцент Универзитет у Београду, Машински факултет Доц. др Предраг Бркић, доцент Универзитет у Београду, Медицински факултет

Датум одбране:

Предговор

Иако се терапија ваздухом на повишеном притиску помиње још у 17. веку, развој хипербарчних комора као медицинских уређаја почиње тек са клиничком применом кисеоника под повишеним притиском, односно са развојем хипербаричне оксигенације педесетих година прошлог века.

Осим усавршавања и прилагођавања саме хипербаричне коморе како би задовољила захтевима лечења пацијената различитог здравственог стања и животне доби, јавила се потреба и за развојем додатних медицинских уређаја који би омогућили да се овом врстом терапије лече и пацијенти који су животно угрожени и да хипербарична комора буде доступна и пацијентима који су на интензивној нези. Због специфичних услова терапије (повишен притисак и могућа повишена концентрација кисеоника унутар коморе током терапије) апарати су морали да буду прилагођени како би се безбедност пацијената и особља унутар коморе одржала на највишем нивоу, а добијали тачни резултати без обзира на поремећај околине. С друге стране, развијани су и поступци и уређаји којима би се објективизовали резултати лечења.

Захваљујући сарадњи лекара који су постављали захтеве на основу постојећих проблема и потреба и инжењера који су те захтеве успевали да испуне и отклоне проблеме, хипербарична комора је током година од суда под притиском еволуирала у софистицирани медицински уређај. Та еволуција још увек траје.

Неизмерно се захваљујем г. Миодрагу Зарићу, дипл. инж. технологије, оснивачу Специјалне болнице за хипербаричну медицину, што ми је омогућио да од самог почетка будем активно укључена у његов пројекат развоја хипербаричне медицине у Србији који траје већ двадесет година. Захваљујући г. Зарићу, имала сам прилику да током ових двадесет година о хипербаричној медицини и техници учим такорећи са извора, од људи који су ову грану медицине и технике стварали и развијали. Такође му се захваљујем на свој подршци пруженој током израде овог доктората.

Проф. др Ђуру Коруги, редовном професору Машинског факултета у пензији, захваљујем на томе што ми отворио једну нову област, која тек показује своје могућности. Као првобитном ментору, захваљујем се на вођењу, подршци и стрпљењу, као и на упорности да ми не дозволи да одустанем.

Мом ментору, Проф. др Лидији Матија, ванредном професору Машинског факултета се захваљујем на изузетно корисним сугестијама и подршци током докторских студија и израде дисертације, а члановима комисије ред. Проф. др Дебељковићу, ред. Проф. др Васић-Миловановић и доц. др Бојовић са Машинског факултета и доц. Др Бркићу са Медицинског факултета на саветима и корекцијама у тексту дисертације.

Захваљујем асс. др Јелени Мунћан, асистенту Машинског факултета, на практичном увођењу у ОМИС методу и анализи добијених података.

У експерименталном делу истраживања се захваљујем колегама из Специјалне болнице за хипербаричну медицину: лекарима, медицинским сестрама и техничарима, који су свако у свом сегменту допринели извођењу експеримента, чак и као контролна група, на чему им посебно захваљујем. Наравно, најдубљу захвалност дугујем и нашим пацијентима, без чијег учешћа истраживање не би било могуће.

У самом финишу, помоћ у обради података, нови полет и додатну енергију у изради рада је дала др Горана Николић, лекар, сарадник у настави модула за Биомедицинско инжењерство на чему јој се искрено захваљујем.

Мојој породици неизмерна захвалност на подршци, стрпљењу и разумевању током свих ових година.

Опто-магнетна спектроскопија у утврђивању ефеката хипербаричне оксигенације

Резиме: У овој дисертацији се утврђују могућности примене опто-магнетне имиџинг спектроскопије (ОМИС), за неинвазивно мерење оксигенације ткива и оцену резултата лечења методом хипербаричне оксигенације. Због специфичних услова лечења, коришћење дијагностичких средстава за утврђивање оксигенације ткива током ХБО терапије је ограничено. У раду су описане до сада примењиване методе и њихова ограничења. С обзиром на позната магнетна својства кисеоника, крви и ткива, ОМИС метода је коришћена за снимање коже испитаника пре, током (унутар хипербаричне коморе) и након ХБО терапије. Тада је приликом 133 мерења једина промена у ткиву била повећање молекуларног кисеоника услед ХБО терапије, што је регистровано уобичајеном методом транскутаног мерења парцијалног притиска кисеоника у ткиву. У другом делу истраживања, код 16 пацијената је ОМИС методом утврђено постојање позитивних промена након прве, десете и двадесете терапије што је поређено са резултатима испитаника из контролне групе.

Кључне речи: ОМИС, спектроскопија, ХБО, оксигенација, кисеоник, $T_{sp}O_2$, неинвазивно мерење

Научна област: Машинство

Ужа научна област: Биомедицинско инжењерство

UDK 543.42:615.835:62(043.3)

Opto-magnetic spectroscopy in the evaluation of the effects of hyperbaric oxygen therapy

Abstract: The subject of this thesis is to determine the possibilities of the use of Opto-magnetic Imaging Spectroscopy (OMIS) for non-invasive measurement of tissue oxygenation and the evaluation of treatment by Hyperbaric Oxygen Therapy (HBO therapy). Because of the specificities of HBO therapy, application of diagnostic devices during treatment is limited. In this thesis known diagnostic methods and their limitations are described. As magnetic properties of oxygen, blood and tissue are already known, the OMIS method was used for skin monitoring of participants in the study before, during (inside the hyperbaric chamber) and after HBO therapy. During 133 measurements, the only change made to the tissue was an increase of the molecular oxygen quantities, due to the HBO therapy. These changes were also registered by the standard method of transcutaneous oxygen partial pressure measurements ($T_{cp}O_2$). In the second part of the experiment, in 16 patients monitored by OMIS, positive changes were noted in measurements after first, tenth and twentieth therapy compared to results in the participants from the control group.

Keywords: OMIS, spectroscopy, HBO, oxygenation, oxygen, $T_{cp}O_2$, non-invasive

Scientific discipline: Mechanical engineering

Scientific subdiscipline: Biomedical engineering

UDK 543.42:615.835:62(043.3)

САДРЖАЈ

Ознаке.....	3
Дефиниција главних појмова.....	4
Листа илустрација.....	6
Листа табела.....	11
1. Увод.....	12
1.1. Развој хипербаричних комора и усаглашавање са потребама савремене медицине.....	13
1.2. Техничка решења хипербаричних комора.....	18
1.2.1. Вишемесне хипербаричне коморе.....	18
1.2.2. Једномесне хипербаричне коморе.....	21
1.2.3. Експерименталне коморе.....	22
2. Предмет и преглед претходних истраживања.....	24
2.1. Гасна анализа.....	25
2.2. Масена спектроскопија.....	26
2.3. Тонометрија ткива.....	28
2.4. Спектроскопија у области блиској инфрацрвеној (НИРС).....	29
2.5. Транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву.....	33
3. Уочавање проблема и циљеви истраживања.....	37
3.1. Недостаци постојећих метода.....	37
3.1.1. Гасна анализа.....	37
3.1.2. Масена спектроскопија и тонометрија ткива.....	38
3.1.3. Спектроскопија у области блиској инфрацрвеној.....	38
3.1.4. Транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву.....	39
3.2. Циљеви истраживања.....	40
4. Материјал.....	42
4.1. Основе физиологије респираторног система.....	42
4.1.1. Размена гасова у организму.....	44
4.1.2. Спољашње дисање.....	47
4.1.3. Унутрашње дисање.....	48

4.1.4. Физиологија респираторног система	48
4.1.5. Утицај повишеног притиска на организам	55
4.2. Кожа и њена оптичка својства	59
4.2.1. Оптичка својства коже	62
4.3. Магнетна својства материјала	63
5. Методе и технике истраживања	66
5.1. Транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву	66
5.1.1. Опрема коришћена у истраживању	68
5.2. Оптико-магнетна спектроскопија	71
5.2.1. Метод и техника оптико-магнетне спектроскопије	76
6. Садржај и поступак истраживања	78
6.1. Поступак истраживања	79
6.2. Обрада материјала	81
7. Резултати и дискусија	87
7.1. Утврђивање могућности мерења оксигенације ткива методом оптико-магнетне спектроскопије	92
7.2. Утврђивање ефеката хипербаричне оксигенације методом оптико-магнетне спектроскопије	100
Закључак	106
Литература	110
ПРИЛОЗИ	119
Прилог 1. Резултати свих учесника у истраживању	120
Прилог 2. Вредности површина захваћених кривом	173
Прилог 3. Дијагнозе свих учесника у истраживању	181
Биографија аутора	183

Ознаке

ATA	- апсолутна атмосфера
CO ₂	- угљен-диоксид
CytOx	- цитохром-оксидаза
Hb	- хемоглобин
HbO ₂	- оксигемоглобин
HBO	- хипербарична оксигенација
HCO ₃ ⁻	- јон бикарбоната
n.a.u.	- нормализоване арбитрарне јединице (normalized arbitrary units)
NIRS	-Спектроскопија у области блиској инфрацрвеној(Near Infrared Spectroscopy)
O ₂	- молекул кисеоника
ОМИС	- Опто-магнетна имиџинг спектроскопија (Optomagnetic Imaging Spectroscopy)
P _{CO2}	- парцијални притисак угљен-диоксида
P _{O2}	- парцијални притисак кисеоника
SaO ₂	- сатурација хемоглобина кисеоником у артеријској крви
StO ₂	- сатурација хемоглобина кисеоником у ткивним капиларима
TspO ₂	- транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву

Табела 1. Јединице за притисак (McGraw-Hill, 1989)

jedinica	Pa, N · m ⁻²	dyn · cm ⁻²	bar	atm	kgf · cm ⁻²	mmHg (torr)	in. Hg	lbf · in. ⁻²
1 Pa, 1 N · m ⁻²	= 1	10	10 ⁻⁵	9.869233 × 10 ⁻⁶	1.019716 × 10 ⁻⁵	7.500617 × 10 ⁻³	2.952999 × 10 ⁻⁴	1.450377 × 10 ⁻⁴
1 dyn · cm ⁻²	= 0.1	1	10 ⁻⁶	9.869233 × 10 ⁻⁷	1.019716 × 10 ⁻⁶	7.500617 × 10 ⁻⁴	2.952999 × 10 ⁻⁵	1.450377 × 10 ⁻⁵
1 bar	= 10 ⁵ *	10 ⁶	1	0.9869233	1.019716	750.0617	29.52999	14.50377
1 atm	= 101325.0*	1013250.	1.013250	1	1.033227	760.	29.92126	14.69595
1 kgf · cm ⁻²	= 98066.5	980665.	0.980665	0.9678411	1	735.5592	28.95903	14.22334
1 mmHg (torr)	= 133.3224	1333.224	1.333224 × 10 ⁻³	1.3157895 × 10 ⁻³	1.3595099 × 10 ⁻³	1	0.03937008	0.01933678
1 in. Hg	= 3386.388	33863.88	0.03386388	0.03342105	0.03453155	25.4	1	0.4911541
1 lbf · in. ⁻²	= 6894.757	68947.57	0.06894757	0.06804596	0.07030696	51.71493	2.036021	1

Дефиниција главних појмова

Боров ефекат - утицај pH на афинитет хемоглобина према кисеонику; велика концентрација угљен-диоксида и водоникових јона, која постоји у метаболички активном ткиву, смањује афинитет хемоглобина према кисеонику па доводи до његовог већег отпуштања у ткиво. Супротно томе у плућним капиларима због отпуштања угљен-диоксида смањује се концентрација водоникових јона, па афинитет хемоглобина расте и он везује више кисеоника. (Бабић, 1999)

диелектрична константа (ϵ)- диелектрична пропустљивост карактеристична величина средине, супстанце, у односу на електрична својства у њој; дефинише диелектричну природу материјала, односно одговарајуће средине

дијамагнетизам - скуп магнетних својстава оних супстанци код којих је релативна магнетна пермеабилност мања од 1. Материјале са овим својством магнетно поље у које су постављени одбија и они теже да се поставе под правим углом у односу на магнетне линије поља у коме се налазе

хипербарична комора - комора која се користи у терапеутске сврхе

хромофоре - функционалне групе које су носиоци боје и које апсорбују светлосне таласе одређених таласних дужина

in vitro - (lat.) у стаклу. Одвијање различитих процеса или реакција у вештачким, лабораторијским условима. (Бабић, 1999)

in vivo - (lat.) у живом организму. Одвијање различитих процеса или реакција у живим организмима. (Бабић, 1999)

магнетна сусцептибилност - степен намагнетисавања супстанције у односу на силу магнетног поља у коме се налази

парамагнетизам - скуп магнетних својстава оних супстанци код којих је релативна магнетна пермеабилност нешто већа од 1. Карактеристична особина парамагнетика је да се под дејством

магнетног поља постављају у правцу магнетних линија силе. Код њих се у магнетном пољу јављају слаби магнетни полови којима одговара споствено магнетно поље истог смера као и спољашње

парцијални притисак - (p_p) у смеши гасова, парцијални притисак сваког појединачног гаса је онај притисак који би тај гас имао када би се сам налазио у целој запремини (Далтонов закон).

pH - мера концентрације водониковх јона у раствору која служи за изражавање киселости (ацидитета) и базности (алкалности) раствора. *pH* је логаритам концентрације слободних водоникових јона у молима на литар, изражен као позитиван број.

$$p = -\log_{10}[H^+]$$

pH скала је опсега од 0 до 14. Неутрална средина је 7,0. Сви бројеви испод 7 означавају киселост, која се повећава приближавањем 0. Сви бројеви изнад 7 означавају пораст алкалности средине. *pH* крви здравих људи се одржава између 7,35 до 7,45. Испод овог опсега је стање ацидозе, а изнад алкалозе. Константан *pH* одржавају пуфери и тако штите физиолошке функције осетљиве на промене *pH*. (Бабић, 1999)

протеин - главни функционални састојак живих бића. Протеини су сложена макромолекуларна азотна једињења. Састоје се од ланаца α -аминокиселина

сусцептибилност - осетљивост

Листа илустрација

Слика 1.1. Александар Велики у стакленом бурету (Jain, 2009)	13
Слика 1.2. Први цртеж хипербаричне коморе (Jain, 2009).....	14
Слика 1.3. Форланинијев (Forlanini) „Пнеуматски институт” из 1875. год. Први пут је приказана комора као хоризонтални цилиндар (Наух, 2000)	15
Слика 1.4. Фонтенова покретна операциона сала - комора (Jain, 2009).....	15
Слика 1.5. Операциона сала у комори, болница Wilhelmina Gasthuis, Амстердам (Bakker, 2002).....	17
Слика 1.6. Вишемесне хипербаричне коморе: STARMED 2200, произвођач HAUX, Немачка (лево) и CX 2200 произвођач COMEX, Француска (десно) (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)	18
Слика 1.7. Непокретни пацијент у пратњи медицинске сестре, произвођач коморе HAUX, Немачка (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)	19
Слика 1.8. Командни пулт, произвођач GALEAZZI, Италија (Istituto iperbarico, Зингоња, Италија).....	20
Слика 1.9. Једномесна комора HTU, Произвођач NYOX Systems Limited, Велика Британија (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)	21
Слика 1.10. Експерименталне коморе за мале животиње са командним пултом, произвођач Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд (Институт за медицинску физиологију „Рихард Бурјан” Медицинског факултета, Београд)	23
Слика 2.1. Шематски приказ масеног спектрометра (Primiano, 2010).....	27
Слика 2.2. Принцип мерења парцијалних притисака гасова у крви методом тонометрије ткива (Korhonen et al., 1996).....	28
Слика 2.3. Принцип рада пулног оксиметра. Индекс <i>rd</i> означава светлост црвеног спектра, а <i>ir</i> светлост из области инфрацрвеног спектра (Masimo SET, 2000).....	30
Слика 2.4. Пулсни оксиметар анализира аспорпцију светлости различитих таласних дужина само пулсирајућег дела крви (Peura, 2010).....	31

Слика 2.5. Скица електроде која се примењује у NIRS методи (www.medicinaymercado.com/Otros%20productos_archivos/21Technology_NIRS_April16.pdf).....	32
Слика 2.6. Принцип рада NIRS анализатора приказан на моделу са киветом за <i>in vitro</i> анализу узорака (Rolfe, 2000)	32
Слика 2.7. Апсорпционои спектар оксигемоглобина (HbO ₂), деоксигемоглобина (Hb) и цитохром-оксидазе (Cyt) (www.medicinaymercado.com/Otros%20productos_archivos/21Technology_NIRS_April16.pdf).....	33
Слика 2.8. Први шематски приказ неинвазивне електроде употребљене за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника код новорођенчади (Huch et al., 1973).....	35
Слика 2.9. Сензор за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника (Vesterager, 1998)	35
Слика 4.1. Респираторни систем са приказом плућне циркулације и респираторне мембране (Mackenna et Callander, 1997)	45
Слика 4.2. Кардио-васкуларни систем: Л.П.-лева преткомора, Д.П.-десна преткомора, Л.К.-лева комора, Д.К.-десна комора (Mackenna et Callander, 1997)	46
Слика 4.3. Приказ промена притиска у крвотоку на путу кроз системски крвоток (Mackenna et Callander, 1997).....	49
Слика 4.4. Шематски приказ процеса размене материја у ткиву (Guyton, 2008)	50
Слика 4.5. Шематски приказ молекула хемоглобина (Fox, 2002)	51
Слика 4.6. Крива дисоцијације хемоглобина (Guyton et Hall, 2008).....	52
Слика 4.7. Шематски приказ процеса размене гасова у плућима (Седлар, 2005)	54
Слика 4.8. Шематски приказ процеса размене гасова у ткивима (Седлар, 2005)	54
Слика 4.9. Графички приказ попречног пресека коже (Tucker, 2008).....	60
Слика 4.10. Слојеви епидермиса (Tucker, 2008).....	61
Слика 4.11. Дубина продирања светлости различитих таласних дужина кроз кожу (Koruga et Koruga, 2011).....	63

Слика 5.1. Шематски приказ апарата за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника са Кларковом електрохемијском поларографском електродом (Northorp, 2002).....	67
Слика 5.2. За Кларкову поларографску электроду: (а) Дијаграм зависности јачине струје од поларизујућег напона за различите проценте кисеоника и (б) код поларизујућег напона од 0,68V постоји линеарна зависност између јачине струје и концентрације кисеоника (Peura, 2010).....	68
Слика 5.3. KONTRON KolormonPlus монитор за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд).....	69
Слика 5.4. Део апарата који се налази у унутрашњости хипербаричне коморе смештен је у посебно кућиште из безбедносних разлога (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)	70
Слика 5.5. Сензор за мерење $T_{sp}O_2$ причвршћен је на зиду у унутрашњости коморе поред седишта пацијента и спреман за употребу (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)	70
Слика 5.6. Електромагнетни таласи и положај спектра видљиве светлости у спектру електромагнетног зрачења (http://science-edu.larc.nasa.gov/EDDOCS/Wavelengths_for_Colors.html).....	72
Слика 5.7. Електрично и магнетно поље у светлосном таласу (Vandergriff, 2011)	73
Слика 5.8. Брустеров угао под којим се поларизација врши преламањем (Davidson, 2009).....	74
Слика 5.9. Бела светлост под правим углом (лево) и бела светлост под Брустеровим углом (десно) (Koruga, 2008).....	75
Слика 5.10. Фотоапарат у посебно конструисаном кућишту са додатком на објективу (Koruga et Tomić, 2009).....	76
Слика 5.11. Приказ положаја светлосног извора за белу (лево) и рефлектовану поларизовану светлост (десно) (Koruga et Tomić, 2009).....	76
Слика 6.1. Кожа једног испитаника фотографисана белом, рефлектованом поларизованом, плавом и UV светлошћу	80

Слика 6.2. Кроповане фотографије коже испитаника са слике 6.1. снимљене белом, рефлектованом поларизованом, плавом и UV светлошћу.....	81
Слика 6.3. Обрађени резултати из две серије фотографија белом и рефлектованом поларизованом светлошћу истог испитаника.....	82
Слика 6.4. Табеларни приказ података истог испитаника из две серије фотографија белом и рефлектованом поларизованом светлошћу у нумеричком облику	83
Слика 6.5. Документ у коме су приказани сви резултати за 133 пацијента на почетку, у средини и на крају терапије.....	84
Слика 6.6. Разлика беле и поларизоване светлости код плавог канала даје информацију само о првом слоју епидермиса, док разлика црвеног и плавог канала за белу и поларизовану светлост да је информацију о дермису (Koruga et Koruga, 2011).....	84
Слика 6.7. Илустрација начина израчунавања спектралних коефицијената на основу вредности највећег позитивног и негативног пика, као и њима одговарајућих таласних разлика (Koruga et Koruga, 2011).....	86
Слика 7.1. „Box-plot” – коефицијенти за црвени канал R[W-P]	90
Слика 7.2. „Box-plot” – коефицијенти за [R-B]&[W-P].....	90
Слика 7.3. „Box-plot” – коефицијенти за [R-G]&[W-P].....	90
Слика 7.4. „Box-plot” за коефицијенте UV1: [R-B]	91
Слика 7.5. „Box-plot” за коефицијенте UV2: [R-B]	91
Слика 7.6.а) ОМИС дијаграми пацијента у комори 3 место 9, почетак терапије	92
Слика 7.6.б) ОМИС дијаграми пацијента у комори 3 место 9, средина.....	93
Слика 7.6.в) ОМИС дијаграми пацијента у комори 3 место 9, завршетак терапије	93
Слика 7.7.а) ОМИС дијаграми контролног субјекта у комори 4 место 11, почетак терапије.....	91
Слика 7.7.б) ОМИС дијаграми контролног субјекта у комори 4 место 11, средина терапије.....	94
Слика 7.7.в) ОМИС дијаграми контролног субјекта у комори 4 место 11, завршетак терапије.....	95

Слика 7.8. Односи коефицијената површина и вредности $T_{sp}O_2$ код пацијената мушког пола.....	96
Слика 7.9. Односи коефицијената површина и вредности $T_{sp}O_2$ код пацијената женског пола.....	97
Слика 7.10. Односи коефицијената површина и вредности $T_{sp}O_2$ код субјектата из контролне групе	98
Слика 7.11. ОМИС дијаграми испитаника из контролне групе пре првог и након двадесетог дана.....	100
Слика 7.12. ОМИС дијаграми пацијената који не болују од дијабетеса пре прве и после двадесете терапије.....	101
Слика 7.13. ОМИС дијаграми пацијената који болују од дијабетеса пре прве и после двадесете терапије	101
Слика 7.14.а) Дијаграм испитаника Ј.Л. из контролне групе, женског пола, приликом прве, десете и двадесете терапије	102
Слика 7.14.б) Дијаграм испитаника Д.Р. из контролне групе, мушког пола, приликом прве, десете и двадесете терапије	102
Слика 7.15.а) Дијаграм пацијента Д.Д. (мушког пола, диабетичар) приликом прве, десете и двадесете терапије.....	103
Слика 7.15.б) Дијаграм пацијента М.Ш. (женског пола, не-диабетичар) приликом прве, десете и двадесете терапије	103

Листа табела

Табела 1. Јединице за притисак (McGraw-Hill, 1989).....	3
Табела 4.1. Зависност парцијалног притиска кисеоника од притиска спољашње средине (Jain, 2009).....	55
Табела 4.2. Зависност парцијалног притиска кисеоника у алвеолама од притиска спољашње средине и концентрације кисеоника (Jain, 2009)	56
Табела 7.1. Средње вредности и стандардне девијације коефицијената $w(I,\lambda)$ за сваки канал и конволуцију канала.....	88
Табела 7.2. Разлике таласних дужина и интензитети приказани за карактеристичне екстремуме за три испитаника из контролне групе	104
Табела 7.3. Разлике таласних дужина и интензитети приказани за карактеристичне екстремуме за не-диабетичаре.....	104
Табела 7.4. Разлике таласних дужина и интензитети приказани за карактеристичне екстремуме за диабетичаре.....	104
Табела П1. Вредности T_{SrO_2} за све учеснике у истраживању, њихови подаци и распоред учешћа.....	120
Табела П2. Подаци о резултатима испитаника који су узети у обзир за истраживање утврђивања ефеката хипербаричне оксигенације методом опто-магнетне спектроскопије.....	123
Табела П3. Вредности површина захваћених кривом у парамагнетној и дијамагнетној области координатног система и њихови односи.....	173
Табела П4. Упутне дијагнозе учесника у истраживању.....	181

1. Увод

Хипербарична медицина представља методе коришћења притиска вишег од атмосферског за лечење различитих обољења. Када се под повишеним притиском удише чист кисеоник O_2 , метод лечења се назива - хипербарична оксигенација (ХБО) или хипербарична оксигенотерапија (ХБОТ). Хипербарична оксигенација се спроводи у специјалном уређају – хипербаричној комори. Током терапије се унутар коморе повиси притисак додавањем ваздуха, а кисеоник се удише преко маске, скафандера или ендотрахеалног тубуса, или додавањем кисеоника као што је случај у једномесној комори типа „freeflow“, када се кисеоник удише директно из окружења.

Постоје два начина којима се кисеоник путем крви транспортује до ћелија: (1) хемијски везан - хемоглобин који се налази у црвеним крвним зрнцима (еритроцитима) хемијски везује кисеоник и преноси га од плућа до системских крвних капиlara одакле дифузијом доспева до сваке ћелије организма и (2) физички растворен у крвној плазми.

Уколико је циркулација крви у организму, или у неким његовим деловима (због сужења крвних судова или физичке повреде и њиховог прекида) отежана, тада долази до хипоксије, односно до недовољног снабдевања ткива кисеоником, услед чега ћелије почињу све слабије да функционишу и на крају одумиру.

Према Хенријевом закону, концентрација раствореног гаса у течности је сразмерна притиску који тај гас врши на течност, а зависи и од коефицијента растворљивости који је константа и карактеристика је сваког гаса. Када се овај закон примени у случају течности организма и кисеоника O_2 , степен физички раствореног гаса у телесним течностима ће бити директно пропорционалан парцијалном притиску (p_p) кисеоника којем је тај флуид изложен, одакле следи да ће сразмерно повећању притиска којем је пацијент изложен бити повећана и количина раствореног кисеоника у телесним течностима. У том случају ће доступност кисеоника који може

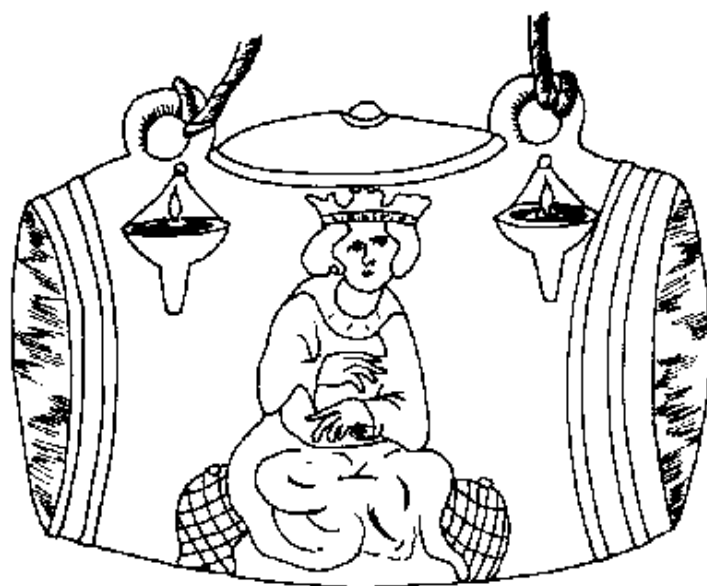
дифузијом из крвне плазме да доспе до угрожених ткива и допре до сваке ћелије, без обзира на степен оштећења крвног суда, бити значајно повећана.

1.1. Развој хипербаричних комора и усаглашавање са потребама савремене медицине

Настанак и развој хипербаричне медицине и хипербаричних комора је резултат човекове потребе да продужи свој боравак под водом, као и проблема који су услед тог продуженог боравка настајали.

Како и због чега је човек дошао на идеју да зарони није познато, али према (Edmonds et al., 1992) археолози тврде да су још кромањонци ронили да би себи обезбедили храну.

Према легенди, прва опрема која би продужила човеков боравак под водом се приписује Александру Великом, који је, наводно, 320. године пре н.е. заронио у Босфорски мореуз у бурету направљеном од стакла. (Слика 1.1.)

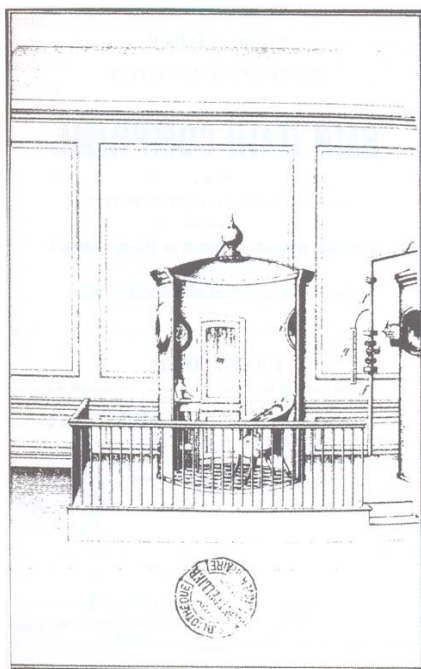


Слика 1.1. Александар Велики у стакленом бурету (Jain, 2009)

Терапија под повишеним притиском се први пут помиње 1662. године, када је лондонски лекар Хеншоу (Henshaw) први пут употребио ваздух под притиском у медицинске сврхе (Clark, 2008). Ваздух је довођен помоћу

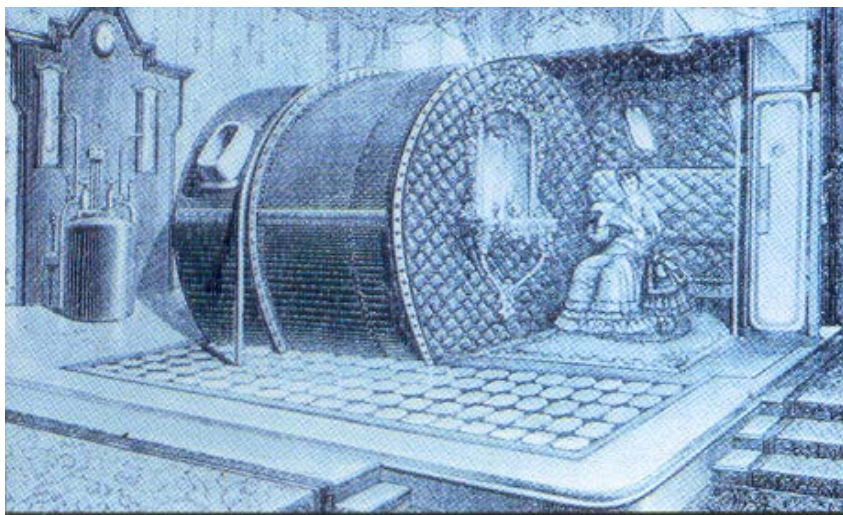
мехова и разлике притисака су биле веома мале, тако да се претпоставља да су евентуално могући ефекти овакве терапије били више захваљујући плацебо ефекту него самој методи.

Интересовање за терапију ваздухом под повишеним притиском се губи све до 1834. године, када француски научник Јунод (Junod) објављује резултате својих истраживања дејства притиска на тело тако и његове изоловане делове. Табари (Tabarie) и Праваз (Pravaz) 1840. године отварају прве центре за спровођење хипербаричне терапије у Монпељеу (Montpellier) и Лиону (Lyon). Поредили су их са бањама и у то време називали „Купатило компримованог ваздуха” (Le bain d'air comprimé), користили су за плућна обољења, а терапија се обављала на притиску од 2 - 4 апсолутне атмосфере (ATA) (Wattel et Mathieu, 1990). Књигу са овим насловом, која се бавила терапијом ваздухом под повишеним притиском, је 1855. године издао Еужен Бертан (Eugene Bertin). У књизи се налазио први цртеж хипербаричне коморе на коме је комора представљена као цилиндар са вертикалном осом. (слика 1.2.) (Jain, 2009)

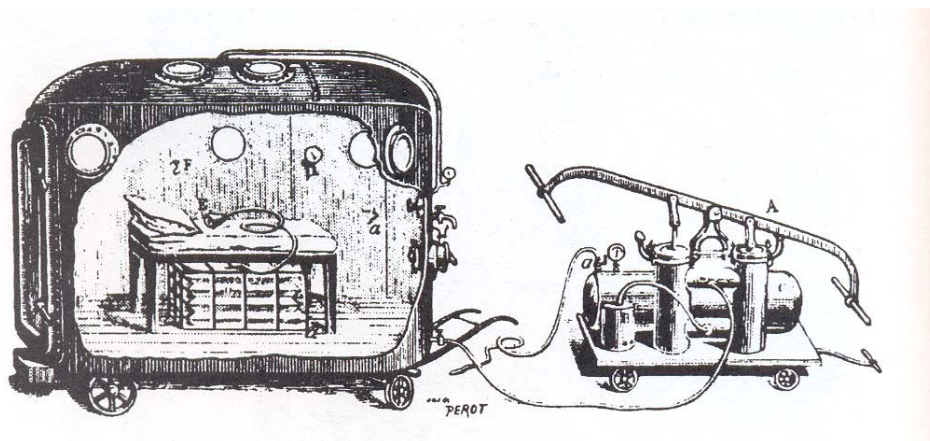


Слика 1.2. Први цртеж хипербаричне коморе (Jain, 2009)

После 1860. године центри су се отварали широм Европе и Северне Америке. Комора као цилиндар са хоризонталном осом се први пут појављује у Италији 1875. године (Слика 1.3.), а компресор на електрични погон уводи Ј. Л. Корнинг (J. L. Corning) 1891. године у Њујорку.



Слика 1.3. Форланинијев (Forlanini) „Пнеуматски институт” из 1875. год. Први пут је приказана комора као хоризонтални цилиндар (Наух, 2000)



Слика 1.4. Фонтенова покретна операциона сала - комора (Jain, 2009)

Француски хирург Фонтен (Fontaine) је конструисао 1877. године прву покретну операциону салу која је истовремено била и хипербарична комора (Слика 1.4.). Натпритисак се постигао компресором на ручни погон (Kindwall, 2008), а операције су вршене на притиску од 2 АТА.

Последњи који се залагао за терапију ваздухом под повишеним притиском био је амерички лекар Орвил Х. Канингем (Orville J. Cunningham), професор анестезиологије. Како је одбијао да Америчкој медицинској асоцијацији (АМА) достави ваљане доказе о делотворности ове терапије, 1930. године је био принуђен да затвори свој центар у Кливленду и тиме је ера терапије ваздухом под повишеним притиском окончана.

Британац Џозеф Присли (Joseph Priestley) 1775. године открива кисеоник, али је тек је француски научник Пол Берт (Paul Bert), „отац физиологије под притиском“, 1878. године поставио на научне основе физиологију натпритиска, бавећи се утицајем кисеоника на повишеном притиску на нервни систем. Резултате својих истраживања је објавио у књизи „Барометарски притисак“ (La pression barométrique).

Шкотски научник Халдејн (Haldane) је 1895. године на животињама доказао да је удисање чистог кисеоника на повишеном притиску делотворно код тровања угљен-моноксидом, чиме се полако отварају врата клиничкој примени ХБО. (Wattel et Mathieu, 1990)

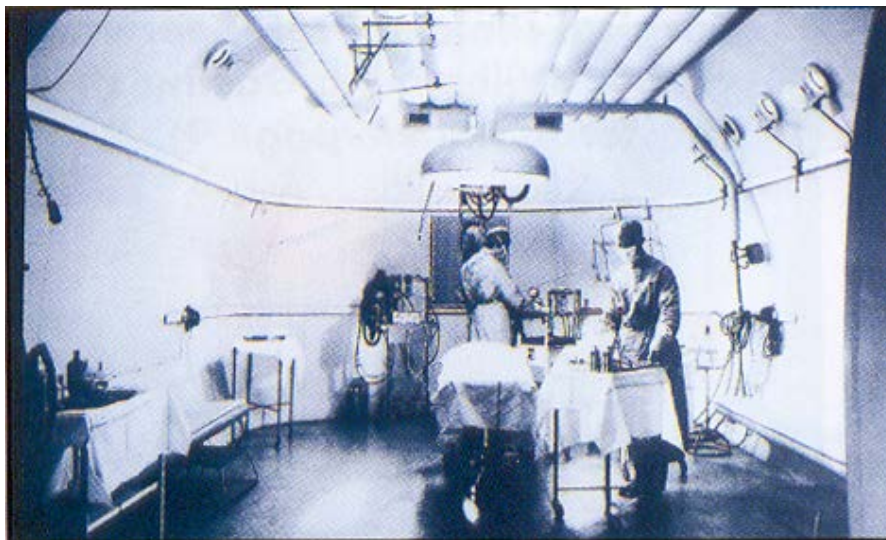
Током Другог светског рата се јавила потреба за утврђивањем до које дубине и у ком временском периоду рониоци-диверзанти који удишу чист кисеоник из апарата са затвореним кругом дисања, могу да бораве под водом. Ове експерименте су британска и америчка морнарица вршиле на својим припадницима-добровољцима. (Kindwall, 2008)

Захваљујући наведеним истраживањима су успостављени сигурносни критеријуми и за клиничку примену и данас је познато да је максималан притисак на коме човек сме да удише чист кисеоник без последица 3 АТА, а у ограниченом временском року од око једног сата. На притисцима вишим од 3 АТА могу се јавити конвулзије и та појава се назива „ефекат Пола Берта“ (Wattel et Mathieu, 1990).

За почетак званичне медицинске примене хипербаричне оксигенације (ХБО) у терапијске сврхе, односно терапије кисеоником под повишеним притиском, сматра се 1956. година када је холандски кардио хирург Ите Боерема (Ite Boerema) са Универзитета у Амстердаму тражио начин да продужи време које има на располагању приликом операције срца и дошао

до закључка да повећањем количине раствореног кисеоника у ткиву може без икаквих последица код пацијента да продужи време привременог заустављања крвотока. (Kindwall, 2008). Показало се да релативно велике количине кисеоника могу физички да се растворе у плазми и осталим течностима организма под повишеним притиском. У Амстердаму, у болници Вилхелмина Гастиус постављена је хипербарична комора-операциона сала, огромних димензија, у којој су се вршиле операције на отвореном срцу под повишеним притиском док пацијент удише чисти кисеоник (Слика 1.5.).

Изумом машине за вантелесни крвоток (машине срце-плућа) 1970. године потреба за коришћењем операционе сале у хипербаричној комори се полако смањивала и на крају потпуно ишчезла, али је у међувремену откривен велики број индикација код којих се хипербарична оксигенација користи или као лек избора или као додатна терапија и ова грана медицине је нашла своје место у медицини модерног доба.



Слика1.5. Операциона сала у комори, болница Wilhelmina Gasthuis, Амстердам
(Bakker, 2002)

Детаљан приказ историјата, као и развој хипербаричне медицине код нас је објављен у оквиру Специјалистичког рада М. Седлар из 2005. године „Анализа постојећих хипербаричних комора и предлог побољшања њиховог рада” (Седлар, 2005).

1.2. Техничка решења хипербаричних комора

Хипербаричне коморе се, према броју пацијента који истовремено могу да се лече, деле на вишемесне и једномесне коморе, што представља и њихову најопштију поделу (Седлар, 2005).

1.2.1. Вишемесне хипербаричне коморе

Вишемесне коморе (Слика 1.6.) су конструисане тако да могу истовремено терапији да се подвргну најмање два, а најчешће шест до четрнаест пацијената. Повишени притисак у комори се постиже ваздухом, а пацијенти удишу чист кисеоник преко маске, скафандера или ендотрахеалног тубуса.



Слика 1.6. Вишемесне хипербаричне коморе: STARMED 2200, Произвођач НАУХ, Немачка (лево) и CX 2200 произвођач COMEX, Француска (десно)
(Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)

Конструкционо, могу бити у облику челичног цилиндра са хоризонталном осом (најчешће), вертикалном осом, четвороугаоне или неког хибридног облика. Увек се састоје из коморе (главни део у коме се врши терапија) и преткоморе која је мање запремине и служи за улазак и излазак из коморе током терапије, без потребе да се терапија прекида целој групи пацијента.

Са клиничком применом хипербаричне коморе појавила се потреба за већим комфором пацијената, а исто тако и за могућношћу уношења пацијената у критичном стању у комору са болничким колицима, или чак болничким креветом. На основу учесталих захтева корисника, произвођачи су полако мењали концепцију конструкције хипербаричних комора. Сада свака хипербарична комора за медицинску примену има најмање једна врата правоугаоног облика, ширине најмање довољне да прође болнички кревет или носила са пацијентом (Слика1.7.).



Слика1.7. Непокретни пацијент у пратњи медицинске сестре,
произвођач коморе HAUX, Немачка
(Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)

Поред веће безбедности у односу на једномесну комору која се пуни чистим кисеоником како за пацијента тако и за околину, велике предности вишемесне коморе су да сви апарати за интензивну негу и реанимацију (укључујући и дефибрилатор) могу у њој да се користе и што је у сваком тренутку уз пацијента током терапије и неко од медицинског особља (Слика1.7.). Једномесне коморе код који се притисак постиже чистим кисеоником су у многим земљама забрањене за коришћење у терапијске сврхе (Michaud et Barthélémy, 1990).

Заједничко за све типове вишемесних комора је да је за њихов рад потребна и додатна опрема: компресори, банке ваздуха, извор кисеоника, као и командни пулт. Командни пулт је место одакле се управља и контролише комплетна терапија. На њему се налазе сви инструменти неопходни за обезбеђивање апсолутне сигурности пацијената током третмана: индикатори за концентрацију кисеоника у комори, за температуру, манометри за комору и преткомору, монитори за камере којима се прате сви пацијенти током целе терапије, систем за комуникацију са пратиоцем у комори. На новијим моделима је конструисан систем за аутоматску регулацију третмана, као и за праћење медицинских параметара (ЕКГ, ЕЕГ, транскутани pO_2) пацијената у комори. (Слика1.8.) (Седлар, 2005)



Слика1.8. Командни пулт, произвођач GALEAZZI, Италија
(Istituto iperbarico, Зингоња, Италија)

1.2.2. Једномесне хипербаричне коморе

Једномесну комору је први пут употребио у клиничке сврхе Јунод 1834. године. Комора је била од бакра у облику сфере пречника $D=1,4m$ и терапија се вршила на притисцима од 2 - 4 АТА. Све до 1954. године када је Черчил-Дејвидсон (Churchill-Davidson) употребио једномесну комору у ХБО терапији за повећање радиосензитивности малигних тумора, једномесна комора је коришћена искључиво за лечење декомпресионе болести. (Hart, 2008)



Слика 1.9. Једномесна комора НТУ,
произвођач NYOX Systems Limited, Велика Британија
(Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)

Код једномесних комора, с обзиром на гас којим се постиже натпритисак, постоје два типа: коморе код којих се притисак постиже ваздухом, а кисеоник се, као код вишемесних удише преко маске (Слика 1.9.) и такозване „free-flow” коморе или кисеонични кревет („oxygen bed”) где се натпритисак постиже кисеоником и пацијент га директно удише из свог окружења. Интересовање за овај тип коморе је повећано 60-тих година са

истраживањем о могућности коришћења ХБО код третирања опекотина. Код опекотина лица и врата је отежано или чак немогуће коришћење маске и ту је ова комора нашла своју примену. Иако су у Француској, Италији и Немачкој овакве коморе из сигурносних разлога забрањене, у Белгији се полако замењују вишемесним, а у целој Европској унији се изразито не препоручују и постоји тренд замене једномесних комора вишемесним, још увек су, због своје ниске цене и због ниске цене експлоатације (није потребно особље, не треба додатна опрема), веома популарне у САД.

1.2.3. Експерименталне коморе

Експерименталне коморе се користе у истраживачким центрима за експерименте на животињама. Две такве коморе се налазе на Институту за медицинску физиологију „Рихард Бурјан” Медицинског факултета Универзитета у Београду (Слика 1.10.). Коморе је произвела Специјална болница за хипербаричну медицину и могу да се користе и за експерименте на малим животињама и за *in vitro* експерименте на узорцима ткива. Већа комора је запремине 100 l и максималног радног притиска од 10 bar, мања је запремине 10 l и максималног радног притиска 50 bar. Предвиђене су за рад са чистим кисеоником или мешавинама гасова, а опремљене су командним пултом и камерама.



Слика1.10. Експерименталне коморе за мале животиње са командним пултом
Произвођач Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд
(Институт за медицинску физиологију „Рихард Бурјан” Медицинског факултета,
Београд)

Детаљнији приказ постојећих техничких решења је објављен у оквиру Специјалистичког рада (Седлар, 2005) „Анализа постојећих хипербаричних комора и предлог побољшања њиховог рада”.

2. Предмет и преглед претходних истраживања

Потреба за утврђивањем концентрације кисеоника у крви и ткиву код пацијената није везана само за хипербаричну медицину. Пацијентима у интензивној нези (Nishiyama, 2010) непрекидно се прате нивои следећих параметара у крви: pH, P_{O_2} , P_{CO_2} , хематокрит, хемоглобин, сатурација кисеоником, ниво електролита (Na, K, Ca, Cl) и метаболита (глукоза, лактати, креатинин, уреа). Ниво кисеоника у крви је значајан показатељ стања организма и може да укаже на постојање проблема како на нивоу респираторног система, тако и на нивоу васкуларног система (било да су у питању магистрални крвни судови, или је проблем на нивоу микроциркулације), као и на смањење транспортног капацитета хемоглобина (Miller, 1982).

Прву гасну анализу крви извео је 1837. године Густав Магнус (Heinrich Gustav Magnus, 1802-1870), берлински професор физике и технологије. Немачки физиолог Фирорд (Karl von Vierordt, 1818-1884) је 1874. године уочио да се светлост црвеног спектра пропуштена кроз шаку редукује, а рефлектује са њене површине уколико се шака заустави доток крви и она постане исхемична (Severinghaus, 2002). Нагли напредак у овој методологији је постигнут тек почетком двадесетог века након што је потпуно разјашњена улога крви у транспорту гасова у оквиру респираторног система (Breathnach, 1972).

Многа обољења и повреде у свом току, као један од манифестних патофизиолошких механизма, изазивају недостатак кисеоника у ткивима, односно исхемију. Терапија кисеоником под повишеним притиском се користи за лечење пацијената код којих је присутна исхемија како би се угроженом ткиву допремио кисеоник неопходан за одржавање хомеостазе, односно нормалних животних процеса ћелије. У складу са законима физике којима се дефинишу физиолошки принципи терапијског дејства кисеоника у

хипербаричним условима, у хипербаричним условима се ниво кисеоника повећава у свим ткивима организма. Ипак, сва ткива немају исте метаболичке потребе и самим тим им се захтеви за кисеоником и његова потрошња разликују (Flook, 2001). Да би се утврдило да ли је ниво кисеоника у одређеном ткиву задовољавајући, односно да би се проценило терапијско дејство кисеоника у угроженом ткиву, потребно је да се ове вредности мере. Као и у осталим гранама медицине, да би се утврдили резултати лечења потребно је да они могу да се региструју на објективан начин.

Због великог броја фактора који утичу на ниво кисеоника у крви и ткиву задатак није једноставан. Током година су развијане различите методе, технике и апарати којима се врше потребна мерења *in vivo* (Swartz, 2002; Swartz et Dunn, 2003; Springett et Swartz, 2007).

Методе које се најчешће користе у хипербаричној медицини (Sheffield, 1998; Ratzenhofer-Komenda et al., 2006; Kot, 2005) су:

1. Гасна анализа артеријске крви;
2. Масена спектроскопија;
3. Тонометрија ткива;
4. Спектроскопија у области блиској инфрацрвеној (NIRS – Near Infrared Spectroscopy) или Блиска инфрацрвена спектроскопија и
5. Транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву.

2.1. Гасна анализа

Гасна анализа је инвазивна метода код које се узимају узорци артеријске крви и користи се за мерење концентрације водоникових јона (pH), парцијалних притисака кисеоника (P_{O_2}) и угљен-диоксида (P_{CO_2}), као и сатурације хемоглобина. Овом методом је могуће мерити и нивое електролита и метаболита у артеријској крви.

Пацијенту се узима узорак крви и уводи у гасни анализатор који садржи електроде осетљиве на параметре који се мере. Електрода која мери pH , напон створен на врху електроде пореди са референтним, а њихова разлика је пропорционална броју водоникових јона (H^+). Електрода којом се

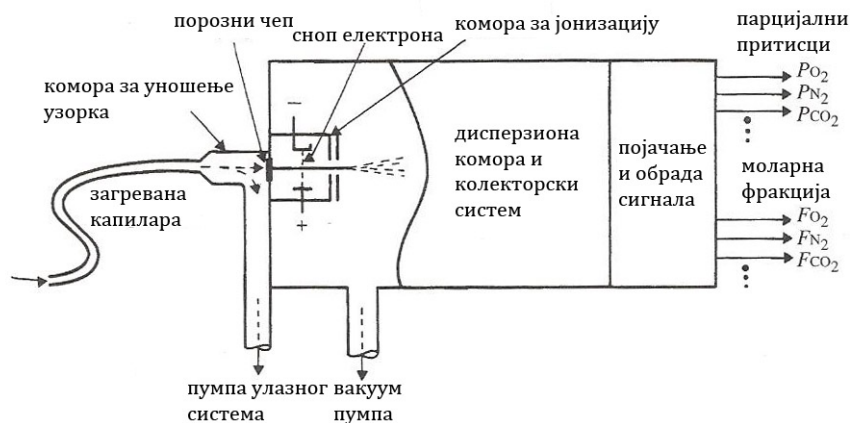
мери P_{CO_2} је сличне конструкције као pH електрода, али са полупропустљивом мембраном за угљен-диоксид, која је од тефлона или силикона. У простору између мембране и врха електроде CO_2 ступа у реакцију са водом која се у том простору налази и резултат реакције су водоникови јони чији је број пропорционалан парцијалном притиску CO_2 . Волтметар је калибрисан на такав начин да, иако заправо мери количину водоникових јона H^+ , читава P_{CO_2} . Парцијални притисак кисеоника се мери тако што кисеоник пролази кроз полипропиленску полупропустљиву мембрану и ступа у хемијску реакцију са водом садржаном у фосфатном пуферу између врха електроде и полупропустљиве мембране. Приликом реакције се ствара струја сразмерна броју кисеоникових молекула. Јачина измерене струје изражава P_{O_2} .

2.2. Масена спектроскопија

Спектроскопија је научна област која се бави узајамним деловањем електромагнетних таласа и материје.

Масена спектроскопија је инвазивна метода која може да се користи и у хипербаричним и у нормобаричним условима (Sheffield, 1998). У масени спектрометар се уводи анализирани материјал и бомбардује се снопом електрона. Резултат судара молекула узорка и електрона су јони и њихов спектар раздвајања је на основу односа маса/наелектрисање (Primiano, 2010). Шематски приказ апарата је дат на слици 2.1.

Масени спектрометар се састоји из система за уношење узорка, јонизационе коморе, дисперзионе коморе и система за детекцију јона (јонског колектора) и појачавача. (Primiano, 2010)



Слика2.1. Шематски приказ масеног спектрометра (Primiano, 2010)

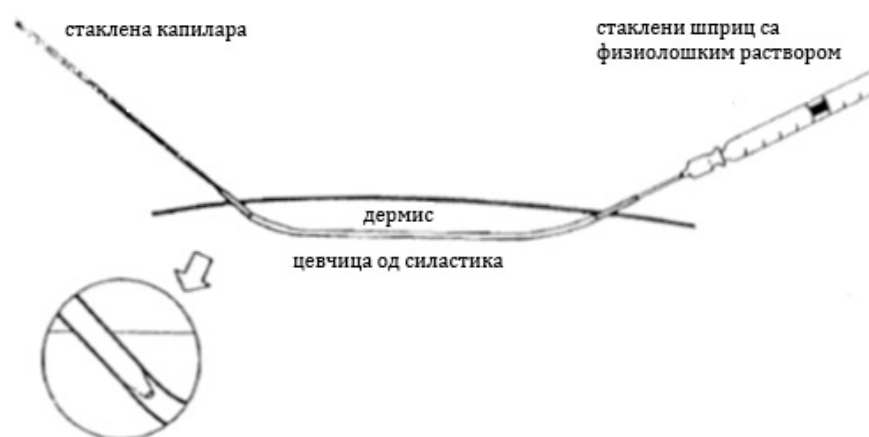
Систем за уношење узорка се састоји од загреване или незагреване капиларе и коморе за уношење узорка. Преко система ротационих пумпи узорак се уводи у систем и притисак се снижава на 10-20mmHg (1,33-2,66 kPa). Мала количина узорка дифузијом пролази кроз порозни чеп у јонизациону комору у којој је притисак око 10^{-7} mmHg ($1,33 \cdot 10^{-5}$ Pa). У њој се узорак бомбардује под правим углом електронским снопом који се креће између врелог филамента и аноде, што изазива молекуле да отпусти валентне електроне стварајући позитивне јоне. Јако електрично поље их затим убрзава ка дисперзионој комори где се јонски сноп разврстава на бази њихових молекуларних маса (Primiano, 2010). За добијање спектра се користи магнетно поље које разврстава јоне на колектору и који даје излазни сигнал на инструменту.

Увођењем у употребу сонди са гаснопропустљивом мембраном на врху, омогућено је да се овом методом врши анализа гасова у крви или ткиву (Wilson et MacGregor, 1976). Уобичајено се користе две врсте мембрана: мембрана од силика (специјалног силикона који се користи код привремених имплантата) која има веома брзи одзив што је неопходно уколико се анализира текућа крв (*in vivo*) и мембрана од тефлона за ткива (Sheffield, 1998). Са унутрашње стране мембрана је изложена ниском притиску (10^{-6} mmHg) док је спољашња страна у контакту са ткивом.

Молекули гаса пролазе кроз мембрану и уводе се у спектрометар где су подвргнути испитивању.

2.3. Тонометрија ткива

Тонометрија ткива је инвазивна метода помоћу које је могуће мерити парцијалне притиске кисеоника и угљен-диоксида у ткиву на два начина: узимањем узорка и затим гасном анализом (Korhonen et al., 1996; Korhonen et al., 1999; Korhonen et al., 2000) или континуирано поларографском електродом (Sheffield, 1998). Методу је развио Хант (Hunt) 1963. године (Sheffield, 1998). Пацијенту се субкутано (поткожно) уводи цевчица од силистика (Слика 2.2.) која пропушта молекуле кисеоника. У цевчицу се убризга физиолошки раствор и остави 5-10 минута да се успостави равнотежа у парцијалним притисцима O_2 и CO_2 . У случају дискретног мерења, пошто се успостави равнотежа узорак се вади из цевчице тонометра и анализира на класичан начин гасном анализом. У случају континуираног мерења, са друге стране цевчице се уводи поларографска електрода која континуирано врши мерење. Резултати који се добијају су пропорционални локалној снабдевеношћу крвљу, артеријском P_{O_2} и микроваскуларној перфузији (Sheffield, 1998).



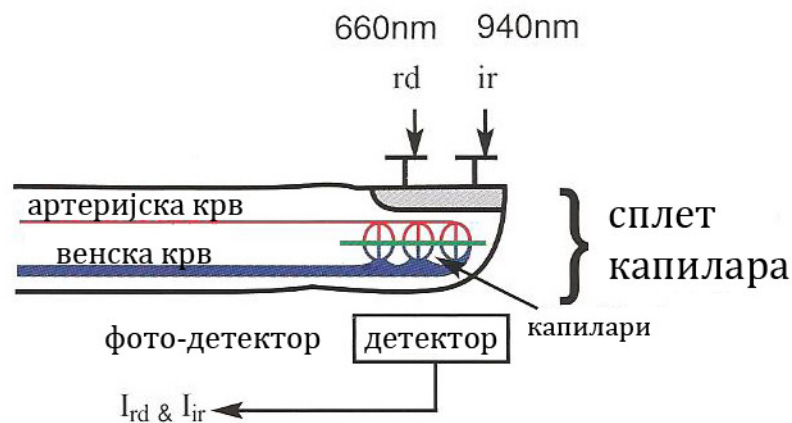
Слика 2.2. Принцип мерења парцијалних притисака гасова у крви методом тонометрије ткива (Korhonen et al., 1996)

2.4. Спектроскопија у области блиској инфрацрвеној (НИРС)

Област зрачења блиска инфрацрвеној (700nm-1000nm) је одабрана због апсорпционог спектра главних хромофора у ткиву (Delpy et Core, 1997). У овој области спектра главне хромофоре (атоми или атомске групе одговорне за боју материје) које су од медицинског значаја су једињења хемоглобина (оксихемоглобин (HbO_2), деоксихемоглобин (Hb)), као и оксидисана цитохром-оксидаза (CytOx), ензим који је лоциран на мембрани ћелијске органеле митохондрије и представља последњи ензим у респираторном ланцу (Ratzenhofer-Komenda et al., 2006).

Примена спектроскопије у области блиској инфрацрвеној је у медицини започела са пулсном оксиметријом, односно мерењем сатурације хемоглобина кисеоником у артеријској крви (SaO_2). Пулсну оксиметрију је открио јапански биоинжењер Аојаги (Такуо Аојаги) 1973. године (Severinghaus, 2002).

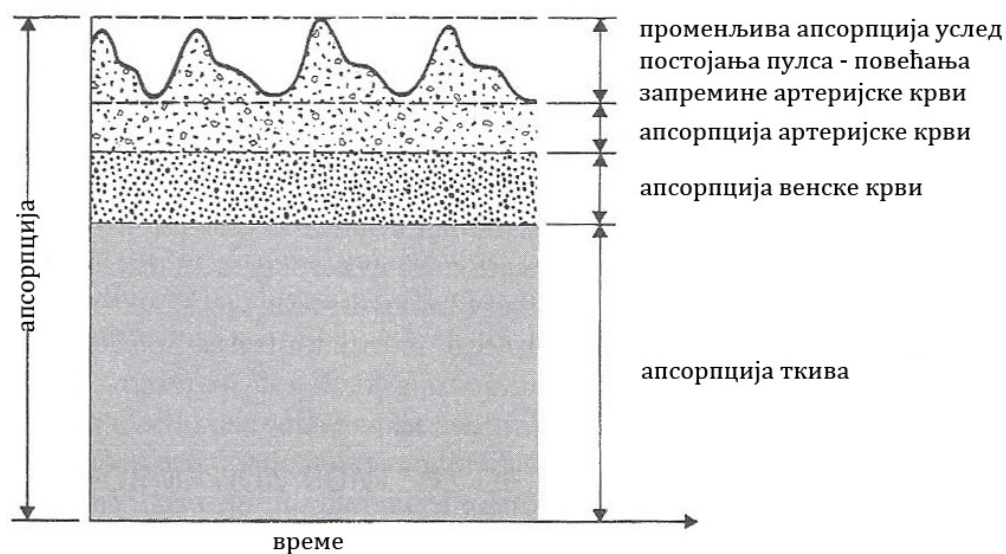
Основна физичка особина која омогућава мерење пулсном оксиметријом је чињеница да се апсорпција светла оксигенизованог хемоглобина разликује од апсорпције редукованог хемоглобина, односно то што крв мења боју, јер хемоглобин апсорбује различите количине светлости у зависности од засићења кисеоником (Kamat, 2002). Оксихемоглобин (HbO_2) не апсорбује много светлости црвеног спектра, али како засићеност кисеоником опада, апсорпција светлости црвеног спектра расте и крв постаје тамнија. У области блиској инфрацрвеној оксихемоглобин апсорбује више светлости него редуковани хемоглобин (деоксихемоглобин – Hb).



Слика 2.3. Принцип рада пулсног оксиметра. Индекс *rd* означава светлост црвеног спектра, а *ir* светлост из области инфрацрвеног спектра (Masimo SET, 2000)

Користи се светлост две таласне дужине: 660nm (црвена) и 940nm (инфрацрвена) која се пропушта кроз сплет капилара и мери се промена апсорпције светла током пулсације крви. Извор светлости су диоде које емитују инфрацрвене и црвене таласе, а фотодиоде представљају детектор (Слика 2.3.). Количина апсорбованих зрака коју апсорбује крв зависи од њене засићености кисеоником. Током срчаног циклуса долази до осцилација у концентрацији кисоника у крви, тако да се током фазе истискивања крви из срца (систоле), апсорпција светла повећава услед уласка оксигенизоване крви у сплет капилара. Током релаксације срчаног мишића (дијастоле), количина кисеоника у крви и апсорпција опадају до најниже тачке. Мерење вредности сатурације (SaO_2) сензор базира на разлици између максималне и минималне апсорпције, чиме се фокусира на апсорпцију светла пулсирајуће крви. На тај начин се елиминише утицај непулсирајућих апсорбера као што су ткиво, кости и венска крв, тако да овај апарат може истовремено да се користи и за праћење пулса код пацијената (Слика 2.4) (Peura, 2010).

С обзиром на потпуну засићеност хемоглобина кисеоником током хипербаричне оксигенације, пулсна оксиметрија се користи у хипербаричној комори искључиво за праћење пулса пацијената.

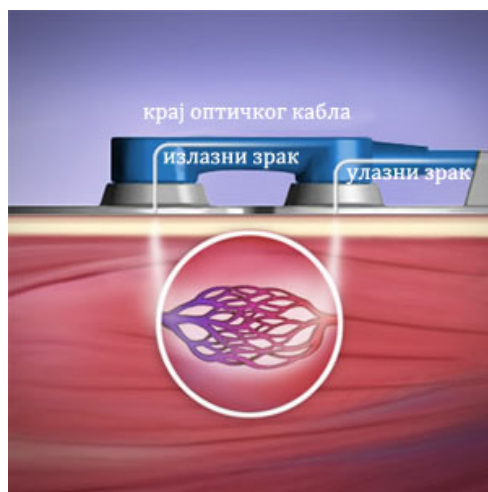


Слика 2.4. Пулсни оксиметар анализира абсорпцију светлости различитих таласних дужина само пулсирајућег дела крви (Peura, 2010)

За разлику од пулсне оксиметрије која мери сатурацију хемоглобина кисеоником у артеријској крви (SaO_2), NIRS се користи за утврђивање сатурације хемоглобина у ткивним капиларима (StO_2). Први пут је примена *in vivo* описана 1977. године. Након више од тридесет година, ова неинвазивна метода је у употреби за праћење и контролу оксигенације различитих ткива. Детаљно је описана у (Rolfe, 2000).

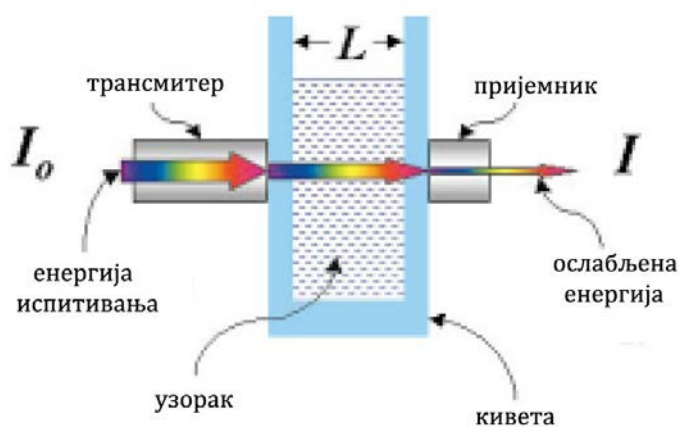
Електрода (оптода) емитује фотоне инфрацрвеног спектра који се простиру кроз кожу и унутрашње органе (Слика 2.5). Током простирања долази до расипања одређене количине фотона, а одређену количину хромофоре апсорбују.

У медијумима као што је ткиво, код којих је висок степен расипања, фотони прелазе много већи пут од једне оптоде до друге него што је њихово међусобно растојање. Ова путања се назива „диференцијална дужина путање“ (differential pathlength - DP) и зависи између осталог од врсте ткива, примењене таласне дужине, облика оптоде. (Bakker et al., 2012; Ferrari et al., 2004)

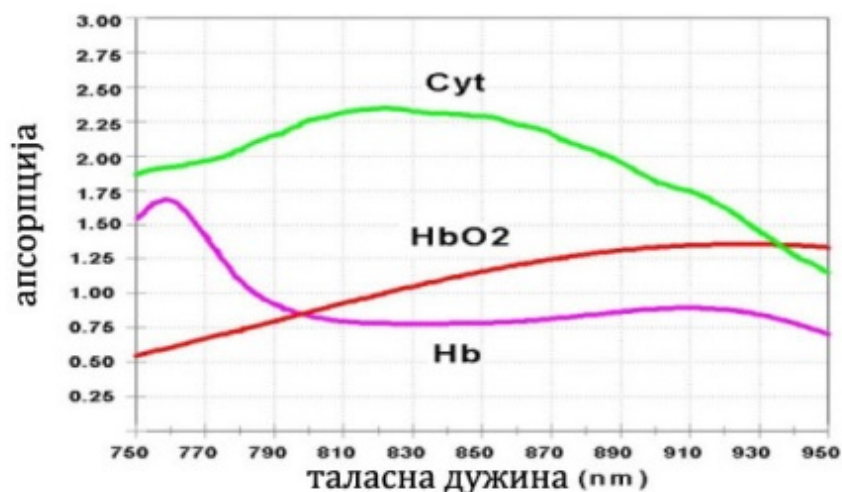


Слика 2.5. Скица електроде која се примењује у NIRS методи
(www.medicinaymercado.com/Otros%20productos_archivos/21Technology_NIRS_April16.pdf)

Према Ламбер-Беровом закону смањење интензитета зрачења је сразмерно интензитету зрачења, дебљини слоја кроз који се зрачење простире и концентрацији раствора који апсорбује, одакле се добија да је интензитет апсорпције изражен преко логаритамског односа интензитета упадног и пропуштеног зрачења директно пропорционалан производу концентрације (c), моларне апсорптивности (моларни екстинкциони коефицијент - ϵ) и дужине путање зрака кроз узорак (L) (Слика 2.6).



Слика 2.6. Принцип рада NIRS анализатора приказан на моделу са киветом за *in vitro* анализу узорака (Rolfe, 2000)



Слика 2.7. Апсорпциони спектар оксигемоглобина (HbO₂), деоксигемоглобина (Hb) и цитохром-оксидазе (Cyt)
(www.medicinaymercado.com/Otros%20productos_archivos/21Technology_NIRS_April16.pdf)

Како је апсорпциони спектар оксигемоглобина (HbO₂), деоксигемоглобина (Hb) и цитохром-оксидазе (Cyt) различит (Слика 2.7), инструментом током мерења могу да се одреде промене у концентрацији ових хромофора у ткиву, што налази све већу примену у медицинском мониторингу како у нормобаричним (Mulier et al., 2008; Bouchel et al., 2001), тако и у хипербаричним условима (Kot, 2005; Larsson et al., 2010).

2.5. Транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву

Посебно значајна и распрострањена неинвазивна поларографска метода која се користи у терапији кисеоником под повишеним притиском је транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника (TspO₂) у ткиву. Она се користи за мерење количине кисеоника допремљене ткиву и зависи од количине кисеоника коју преузме респираторни систем, капацитета крви да тај кисеоник пренесе до ткива и стања система за циркулацију (Got, 1998).

Транскутаном мерењу парцијалног притиска кисеоника у ткиву је претходила метода у којој су се користиле инвазивне поларографске електроде.

Поларографија је метода која се заснива на мерењу зависности струја-потенцијал у електрохемијским ћелијама, односно на појави поларизације и деполаризације радне електроде при електролизи анализираног електролита. Открио ју је 1922. године чешки хемичар Хејровски (Jaroslav Heyrovsky, 1890-1967). Његов уређај, поларограф са капљућом живином електродом, први пут је употребио за мерење P_{O_2} крви 1942. године Бичер (Henry Beecher, 1904-1976) у Бостону (Severinghaus, 2002). Касније су уместо капљуће живине електроде почеле да се користе платинске електроде које су се показале стабилним у контакту са живим ткивима, а добијени сигнал није представљао P_{O_2} , већ вредност названу „доступност кисеоника” (Severinghaus, 2002).

Код првих електрода катоде су прављене од сребра, платине или злата са референтном анодом од сребра/сребро-хлорида. Да би се приликом мерења спречило превлачење електроде протеинима, катода је пресвљачена колодијумском мембраном која је била пропустљива за воду и кисеоник (Sheffield, 1998). Када је амерички биохемичар Кларк (Leland Clark, 1918-2005) 1958. године поставио катоду и аноду заједно у раствор електролита и обавио све заједно полиетиленском мембраном, од сензора за давање доступности кисеоника помоћу дифузије, створио је инструмент за мерење парцијалног притиска кисеоника (Severinghaus et Astrup, 1986).

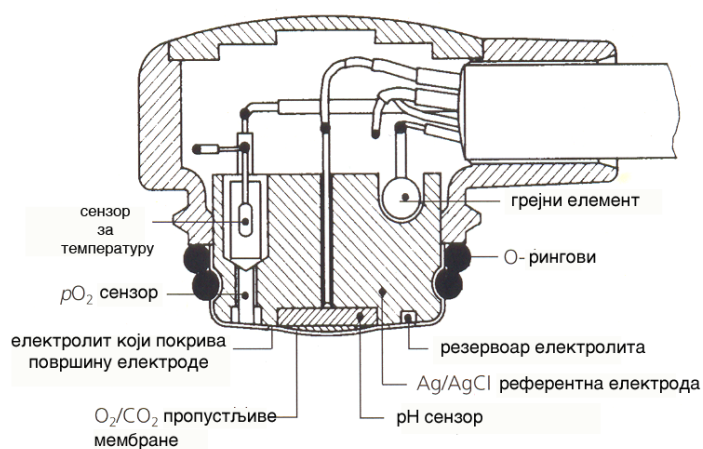
Инвазивна електрода је 1972. године прилагођена за неинвазивна мерења (Huch et al., 1973; Lübbers et al., 1973)(Слика 2.8.) и ова метода је постала веома широко прихваћена, а у хипербаричној медицини је временом постала главно дијагностичко средство.



Слика 2.8. Први шематски приказ неинвазивне електроде употребљене за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника код новорођенчади (Nuch et al., 1973)

Уколико је васкуларна мрежа пацијента функционално очувана, континуално читавање $TspO_2$ ће пружити информацију о способности респираторног система и обрнуто, уколико пацијент има проблеме са транспортном способности крви, то ће се такође сагледати на основу резултата вредности $TspO_2$.

Конструкционо решење сензора за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника дато је на слици 2.9. а принцип рада је објашњен у даљем тексту.



Слика 2.9. Сензор за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника (Vesterager, 1998)

Грејни елемент који се налази у електроди загрева ткиво на месту где је електрода постављена. Локални пораст температуре повећава проток крви у капиларима, самим тим и парцијални притисак кисеоника, а повећава и дифузију гаса кроз кожу. Вредности T_{spO_2} добијене на овај начин су нешто ниже од вредности у артеријама, јер ткиво у метаболичком процесу утроши један део кисеоника, али постоји добра корелација на основу које може да се прати стање пацијента.

У хипербаричној медицини је ова метода од изузетног значаја (Wattel et al., 1991; Fife et al., 2009) и користи се за праћење тока терапије (Kalani et al., 2002), тријажу пацијената индикованих за ХБО (Smart et al., 2006) и прогнозу успешности терапије (Grolman et al., 2001; Fife et al., 2002). Од изузетног значаја је и коришћење ове методе код пацијената са компромитованом периферном циркулацијом (Shapiro et Nuvong, 2011) и код оних код којих је неопходно извршити ампутацију дела уда како би се проценио ниво очуваности васкуларне мреже да би степен ампутације био што је могуће мањи (Rossi et Carpi, 2004; Faglia et al., 2007).

3. Уочавање проблема и циљеви истраживања

Још у деветнаестом веку је препознато да је мерење количине молекуларног кисеоника у ткиву *in vivo* од изузетног значаја. Методе које су до сада развијене, а које се и даље усавршавају, омогућиле су да се податак о количини молекулског кисеоника добија на различитим нивоима: од ћелије (у митохондрији), до међућелијског простора (интерстицијумска течност) и крвних судова (Springett et Swartz, 2007). Вредности које се добијају мерењем су такође различите. Постојећим методама могу директно да се мере парцијални притисак кисеоника (pO_2) и концентрација кисеоника $[O_2]$ или да се на индиректан начин добију подаци о једној од ове две величине (Swartz et Dunn, 2005).

Ниједна од познатих техника, међу којима су и оне које се користе у хипербаричној медицини, није савршена, нити међу њима постоји једна која би могла да буде „златни стандард”. Избор технике која ће бити примењена у одређеном случају зависи од места мерења, захтеваног нивоа прецизности, потребе за поновљеним мерењима и могућности коришћења инвазивних или неинвазивних метода.

У претходном поглављу су описане методе које се користе у хипербаричној медицини. Наведене методе су одабране јер је помоћу њих могуће мерити количине кисеоника и у нормобаричним и у хипербаричним условима, односно током терапије.

3.1. Недостаци постојећих метода

3.1.1. Гасна анализа

Многи аутори (Sheffield, 1998; Кот, 2005) указују да је могуће вршити гасне анализе током ХБО терапије. Уколико је пацијент у вишемесној комори,

анализатор са батеријским напајањем може да се унесе у комору и до притиска од 2,5 АТА ће се добијати резултати са високим степеном поузданости. Уочено је да на вишим притисцима тастатура апарата почиње да реагује на повишен амбијентални притисак и да самим тим апарат постаје неупотребљив (Sheffield, 1998). Уколико је пацијент у једномесној комори, апарат се налази изван коморе и тада анализе морају да се врше одмах по узимању узорка. Наиме, због различитих вредности притисака унутар и изван коморе (у анализатору) растворени гасови напуштају узорак (на спољашњем, нижем притиску), чиме се утиче на валидност резултата и могућа су добијања нетачних, нижих вредности читавања.

Главни недостаци ове методе су:

- инвазивна је и може да буде узнемирујућа и нелагодна за пацијента;
- с обзиром на то да се сваки пут узима узорак крви, код појединих група пацијената може да изазове анемију и потребу за трансфузијом;
- добијени подаци нису континуални;
- повећава ризик од инфекције.

3.1.2. Масена спектроскопија и тонометрија ткива

Обе методе су инвазивне и нису једноставне за примену. Прегледом доступних база података, у радовима након 2000. године нису пронађена истраживања везана за ове две методе и терапију кисеоником под повишеним притиском. На основу тога закључујемо да ове методе не треба разматрати у даљим истраживањима.

3.1.3. Спектроскопија у области блиској инфрацрвеној

Спектроскопским методама објашњеним у претходном поглављу мере се различите величине. Због чињенице да пулсна оксиметрија даје податак о сатурацији хемоглобина у артеријској крви (SaO_2), ова метода је неупотребљива у хипербаричним условима, јер је хемоглобин у артеријској крви током хипербаричне терапије у потпуности засићен. С друге стране,

предност НИРС-а је што може да се користи за мерење оксигенације различитих ткива: коже, поткожног ткива, мишића до дубине од 4cm, док $T_{sp}O_2$ мери парцијални притисак кисеоника искључиво у кожи (Larsson et al., 2010). Још једна предност у односу на транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву је да сигнал НИРС-а има већу динамику и није потребно време за стабилизацију инструмента пре почетка мерења, што код транскутане оксиметрије није случај (Kragelj et al., 2000).

Међутим, као и свака метода и НИРС има недостатака. У њих спадају нежељени утицај других хромофора на резултат (меланин, билирубин, миоглобин), неодређена диференцијана дужина путање простирања, непознати степен расипања и компликована интерпретација сигнала (Bakker et al., 2012).

Са аспекта ХБО терапије, НИРС може да се користи за мониторинг пацијената у хипербаричним коморама на два начина: унутар коморе се налази само сонда док је апарат ван коморе (Kot, 2005) или је комплетан уређај унутар коморе (Larsson et al., 2010), када треба посебну пажњу обратити на то да ли је апарат безбедан за коришћење под повишеним притиском.

Према (Mathieu et Mani, 2007), код тежих облика исхемије доњих екстремитета НИРС није показао посебну предност у односу на АБ индексе (ankle/brachial pressure index – однос вредности крвних притисака у крвим судовима ноге и руке: количник вредности очитавања систолног притиска на ножном зглобу и на руци), или $T_{sp}O_2$.

3.1.4. Транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву

Код пацијената са тешко зарастајућим ранама употребом инвазивних поларографских електрода добијени су подаци о нивоу кисеоника у самој рани, о утицају ХБО терапије на оксигенацију ране и уочене су флукуације у нивоу кисеоника у рани као одраз потреба околног ткива за кисеоником, као и побољшања услед ХБО терапије (Sheffield, 1998). Иако даје најпрецизније резултате, због чињенице да је метода инвазивна и да се њеном применом

врши даље повређивање већ оштећеног ткива, инвазивне поларографске електроде су у свакодневној употреби потиснуте од стране Кларкове неинвазивне поларографске електроде. Њена неинвазивност је допринела да транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника буде изузетно добро прихваћено. Данас је мерење $T_{sp}O_2$ поларографским електродама једина неинвазивна метода која је нашла широку примену у хипербаричној медицини.

Недостаци ове методе су:

- а) Немогућност мерења парцијалног притиска кисеоника у самој рани. Електрода може да се постави искључиво у непосредној близини ране;
- б) Неопходна калибрација пре сваког постављања електроде. Осим што временски траје, уколико се електрода одлепи током ХБО терапије, није могуће да се постави поново због немогућности калибрације под повишеним притиском;
- в) Неопходна је артеријализација након постављања електроде. Да би се добили резултати, неопходно је да прође најмање 10 минута како би се кожа испод електроде угрејала и поре рашириле;
- г) Лоше одабрано место за постављање електроде може да да потпуно погрешне резултате. Електрода постављена на кожу изнад кости или на крвни суд неће дати реалне резултате оксигенације ткива;
- д) Уколико се електрода предуго остави на истом месту, услед грејања електроде може да дође до благих опекотина коже.

3.2. Циљеви истраживања

Идеална метода за праћење ефеката хипербаричне оксигенације би требало да има следеће карактеристике:

- Могућност примене у хипербаричним условима;
- Једноставност руковања;
- Неинвазивност;
- Што већу прецизност;
- Могућност континуалног праћења;

- Могућност брзог читавања резултата;
- Да није потребна калибрација и артеријализација;
- Што нижа цена.

Имајући у виду да је идеално решење тешко постићи, ми се опредељујемо за оптимално решење.

С обзиром на чињеницу да опто-магнетна спектроскопија задовољава већину ових карактеристика, да је показала добро раздвајање парамагнетних од дијамагнетних особина код чврстих материјала (Коруга et Томић, 2009), а да је молекуларни кисеоник парамагнетик, у овом истраживању је циљ:

- 1) Да се утврди да ли ће метода опто-магнетне спектроскопије да покаже разлику између ткива када није било и када је било допремања молекуларног кисеоника под повишеним притиском, односно да ли је могуће овом методом мерити оксигенацију ткива, и
- 2) да се покаже да ли је методом опто-магнетне спектроскопије могуће да се у дужем временском периоду утврде ефекти хипербаричне оксигенације тако што ће се мерење вршити код пацијената на почетку терапије, након 10 и након 20 третмана у хипербаричној комори и упоредо код контролне групе у истом временском интервалу. Испитаници из контролне групе нису били подвргнути ХБО терапији током свих двадесет дана, већ само у данима када је код њих вршено мерење.

4. Материјал

4.1. Основе физиологије респираторног система

Свакој ћелији у људском организму је за одржавање метаболичких процеса неопходан кисеоник. Као један од крајњих продуката метаболизма ослобађа се угљен-диоксид. Кисеоник и хранљиве материје неопходне за очување хомеостазе (константних услова у унутрашњој средини организма који омогућавају нормалан живот и функционисање) се до ћелије допремају путем крви. Крв је течност ткиво које циркулише унутар затвореног кардиоваскуларног система. (Fox, 2002)

Као и свако ткиво крв је сачињена од ћелија, али за разлику од осталих ткива, не постоји чврста повезаност између ћелија крви, већ оне слободно плутају у међућелијској течности која се назива крвна плазма.

Према томе, у састав крви улазе:

а) **Плазма** (55 %) - готово провидан, жућкасти флуид од кога је 90 % вода и 10 % чврсте материје. Плазма садржи бројне неорганске јоне (од којих је највише натријумових јона), као и органске молекуле. Протеини (албумини, глобулини, фибриноген) чине 7-9% плазме (60-80g/литру). За размену материја најважнији су албумини који чине 60-80% протеина плазме. Најмањи су по молекулској маси, формирају се у јетри и најодговорнији су за колоидни осмотски притисак (онкотски притисак) у крви.

б) **Ћелијски елементи** (45%) - тежи су од плазме и приликом узимања узорка крви којој је спречена коагулација они падају на дно епрувете, док се плазма издваја у горњем слоју. У ћелијске елементе крви спадају:

- црвена крвна зрнца или еритроцити ($4,2-6,4 \cdot 10^{12}$ /литру). Њихова функција је транспорт гасова (O_2 и CO_2) и учествују у одржавању ацидо-базне равнотеже. Еритроцит садржи око $280 \cdot 10^6$ молекула хемоглобина (Hb) (Fox, 2002), крвног протеина који је главни транспортер кисеоника. Сваки молекул хемоглобина (Hb) садржи четири глобина - протеинска ланца од којих је сваки везан за по један

хем – активну компоненту (простетску групу) црвеног пигмента који садржи по један јон двовалентног гвожђа (Fe^{2+}). С обзиром на ову структуру, сваки молекул хемоглобина може да веже највише четири молекула O_2 ;

- бела крвна зрнца или леукоцити ($4\text{-}11\cdot 10^9/\text{литру}$). Функција им је одбрана од микроорганизама;
- крвне плочице или тромбоцити ($250\text{-}500\cdot 10^9/\text{литру}$). Имају важне улоге у процесу заустављања крварења (хемостаза).

Крв транспортује O_2 од плућа до периферних ткива, одакле враћа CO_2 како би се преко плућа избацио из организма.

Кисеоник се преноси на два начина:

- физички растворен у плазми (3%);
- хемијски комбинован са хемоглобином (97%).

Угљен-диоксид се може транспортовати (Guyton et Hall, 2008):

- физички растворен у плазми (7%)
- хемијски комбинован са глобином из хемоглобина (23%)
- у облику бикарбонатног анјона (70%)

Физиологија размене гасова и материја у организму се заснива на следећим физичким законима:

1. **Далтонов (Dalton) закон:** У смеси гасова, парцијални притисак сваког појединачног гаса је онај притисак који би тај гас имао када би се сам налазио у целој запремини. Притом,

$$P_{uk} = \sum_{i=1}^n P_i$$

где је n број гасова у смеси.

Према овом закону, на атмосферском притиску од 101 kPa (1АТА, 760mmHg), парцијални притисак кисеоника у ваздуху је 21 kPa (0.21АТА, 159mmHg).

2. **Хенријев (Henry) закон:** Степен физичке растворљивости гаса у течности је директно пропорционалан парцијалном притиску гаса којем је флуид изложен. Коефицијент пропорционалности се назива коефицијент растворљивости и карактеристика је сваког гаса. Уколико је течност изложена смеси гасова, они независно продиру у течност и понашају се

независно један од другог. Коефицијент растворљивости зависи од температуре, с тим што јој је обрнуто пропорционалан. Угљен-диоксид има коефицијент растворљивости око двадесет пута већи од кисеоника, што значи да ће се при истим условима у течности, у процесу дисања та тачност је крвна плазма, растворити у наведеном односу.

3. Бојлов (Boyle) закон: При константној температури, притисак гаса у суду је обрнуто пропорционалан запремини суда у којем се налази.

$$(p \cdot V)_{T=const.} = const.$$

Овај закон се појављује код процеса дисања у плућима и објашњава промене интрапулмоналног или интраалвеоналног притиска (притисак који се јавља у алвеолама). Приликом удаха, повећава се запремина грудног коша што доводи до повећања запремине плућа, услед чега опада притисак у алвеолама и долази до уласка ваздуха плућа. Смањивањем запремине грудног коша код издаха долази до обрнутог процеса.

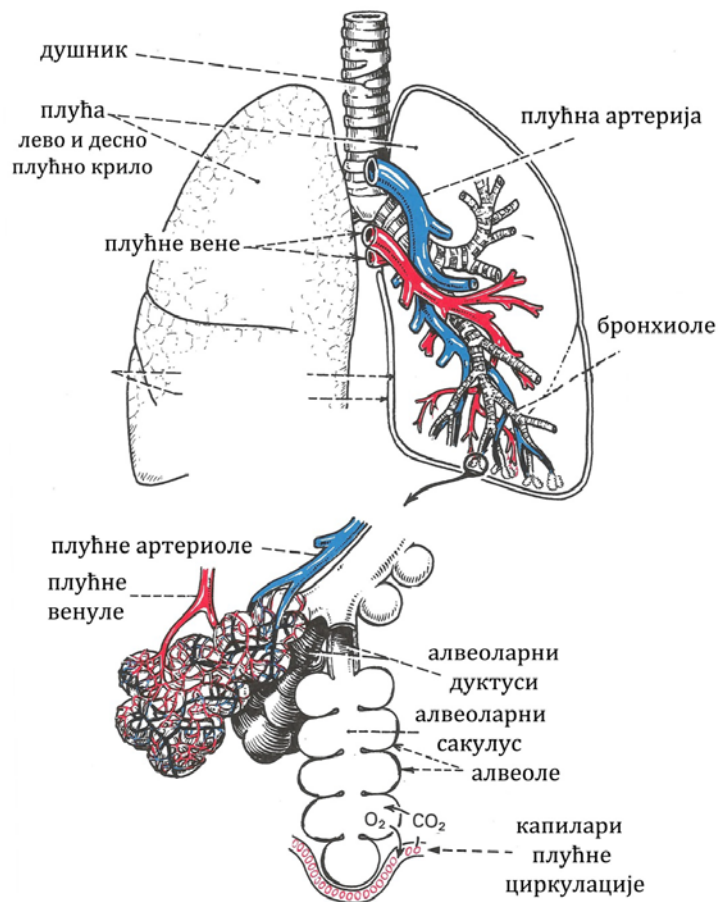
Сва три закона су од изузетне важности у хипербаричној медицини, јер се помоћу њих објашњава принцип деловања терапије кисеоником под повишеним притиском.

4.1.1. Размена гасова у организму

Системи који учествују и омогућавају размену гасова су респираторни и кардио-васкуларни.

Респираторни систем чине: нос и уста, ждрело, гркљан, душник и плућа у оквиру којих су душнице или бронхије које се у плућима деле на бронхиоле на чијим се крајевима налазе алвеоле. Размена гасова у плућима се одвија искључиво у алвеолама (Слика 4.1). Свака алвеола је обавијена сплетом капилара из плућног крвотока. Јако танка ћелијска мембрана алвеоларних зидова и зид капилара заједно се називају алвеолокапиларна или респираторна мембрана. Дебљина респираторне мембране је просеку око 0,6 μ m, а укупна површина износи око 70m². Количина крви која у сваком

тренутку пролази кроз плућне капиларе и притом везује O_2 и ослобађа CO_2 износи 60-140 ml (Guyton et Hall, 2008).



Слика 4.1. Респираторни систем са приказом плућне циркулације и респираторне мембране (Mackenna et Callander, 1997)

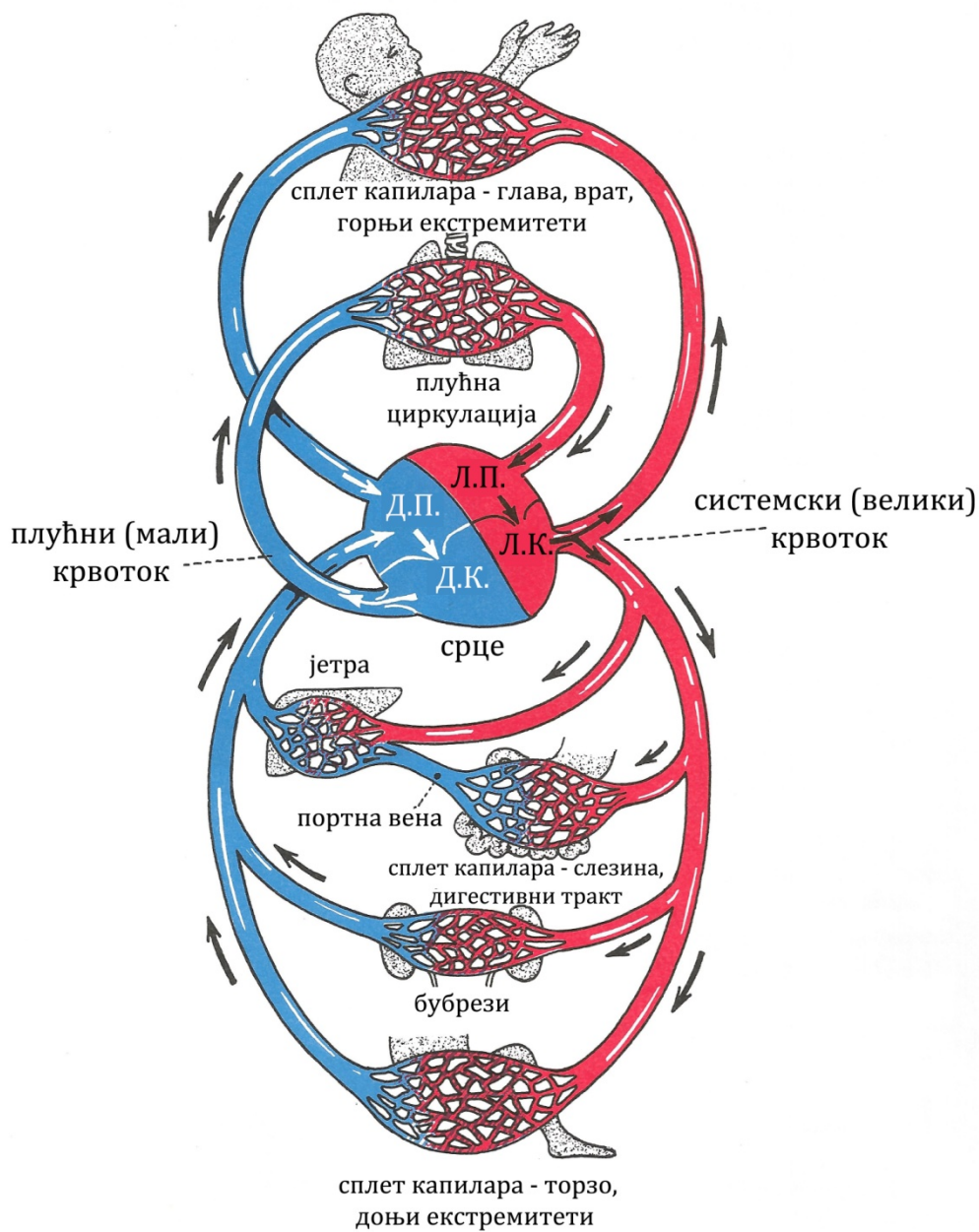
Функција респираторног система је да доноси неопходан кисеоник и елиминише угљен-диоксид из организма. Крв транспортује ове гасове носећи O_2 свим ткивима у организму и CO_2 плућима.

Систем који служи да транспортује крв до сваке ћелије у организму је кардио-васкуларни систем. Њега чине:

- срце као "пумпа" и
- крвни судови:

○ артерије - преносе крв под високим притиском од срца,

- артериоле – регулишу проток крви кроз ткива у складу са њиховим метаболичким потребама,
- капилари у којима се одвија размена гасова, хранљивих и крајњих продуката метаболизма,
- венуле - скупљају крв из капилара и воде до вена и
- вене - враћају крв до срца.



Слика 4.2. Кардио-васкуларни систем: Л.П.-лева преткомора, Д.П.-десна преткомора, Л.К.-лева комора, Д.К.-десна комора (Mackenna et Callander, 1997)

У систему за циркулацију се разликују системски и плућни крвоток (Слика 4.2). Системски крвоток има функцију да артеријским системом обезбеди довод крви богате кисеоником из плућа до ткива, где се на нивоу капилара врши предавање кисеоника ткивима, а истовремено преузима угљен-диоксид, крајњи продукт метаболичких процеса. Венским системом се крв из ткива враћа до срца, одакле се усмерава у плућни крвоток. Плућни крвоток има функцију да венску крв осиромашену кисеоником и богату угљен-диоксидом проведе кроз плућа. У плућима ће се понови извршити размена гасова, крв ће преузети кисеоник из алвеоларног ваздуха и отпустиће угљен диоксид. Кисеоником обогаћена крв иде назад до срца које је поново пумпа до ткива.

Размена гасова се у оба случаја одвија на нивоу капилара који због свог веома танког зида имају могућност дифузне размене материја, односно респираторних гасова и хранљивих супстанци.

У организму се разликују две врсте дисања:

1. Спољашње или плућно дисање представља размену гасова (O_2 и CO_2) између алвеоларног ваздуха (тела) и атмосфере (спољашње средине), као и између алвеоларног ваздуха и крви и оно се одвија у плућима и
2. Унутрашње или ткивно дисање је размена гасова O_2 и CO_2 између крви и интерстицијумске течности и потом ћелија ткива, где се одвија унутарћелијско дисање.

4.1.2. Спољашње дисање

Спољашње дисање зависи од три фактора:

- површине и структуре респираторне мембране;
- градијената парцијалних притисака гасова;
- запреминског протока гаса кроз алвеоле који мора да одговара протоку крви кроз плућне капиларе.

4.1.3. Унутрашње дисање

Како се гасови крећу у смеру својих градијената парцијалних притисака, код ткивног дисања кисеоник се креће из капиларне крви ка ткиву, док угљен-диоксид дифундује од ткива ка капилару.

Ова размена гасова зависи од:

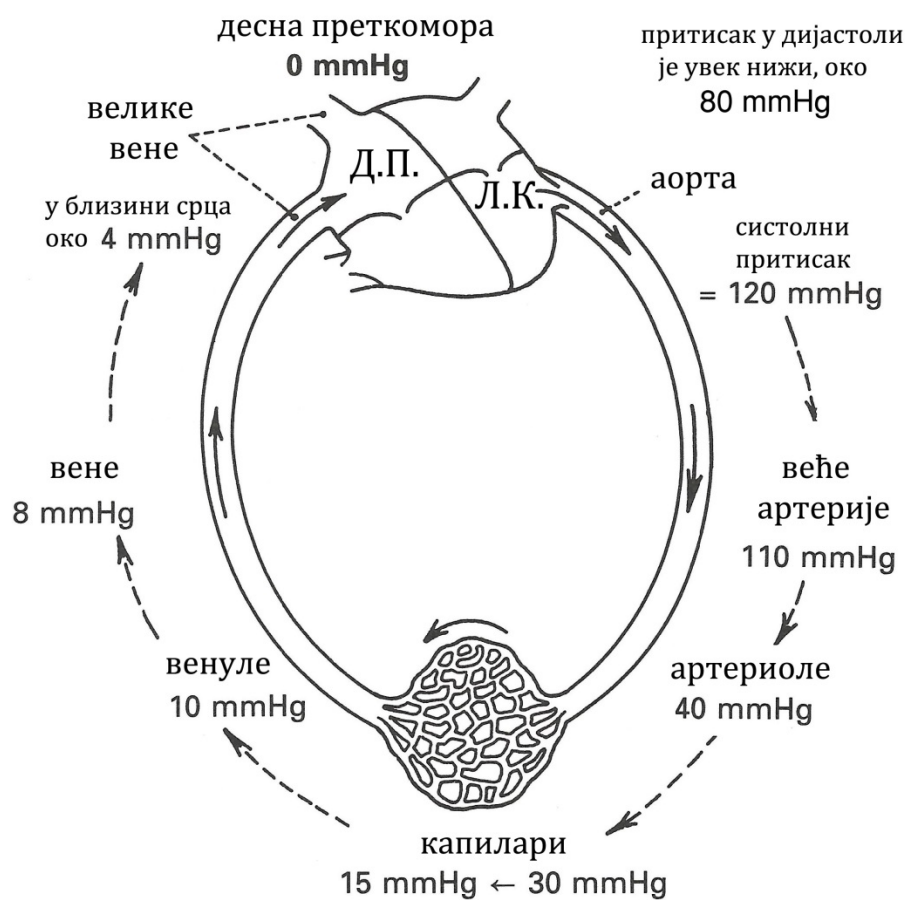
- расположиве количине крви која протиче кроз дату капиларну мрежу и она се разликује од ткива до ткива;
- градијената парцијалних притисака.

4.1.4. Физиологија респираторног система

Непосредно окружење сваке ћелије чини интерстицијална течност („међупросторни” флуид). Да би се одржали константни услови у овој средини, што је неопходно за нормално функционисање сваке ћелије, са краја капилара од артериола постоји непрекидно кретање флуида богатог хранљивим материјама и O_2 кроз полупропустљиве зидове у интерстицијалну течност и отклањање флуида са отпадним материјама и CO_2 на крају ка венулама. (Mackenna et Callander, 1997)

Размена воде и електролита је одређена Старлинговим (Starling) силама које чине скуп супротносмерних хидростатичких и осмотских сила између капиларне крви и интерстицијалног флуида. (Mackenna et Callander, 1997)

Размену материја омогућава чињеница да притисак крви у системском крвотоку непрестано пада као резултат отпора током проласка кроз крвоток (Слика 4.3.) тако да је само у системским капиларима овај пад са око 30 mmHg на 15 mmHg. Највећи део енергије коју крв добије од срца приликом контракције је потрошен док стигне до венског дела крвотока.



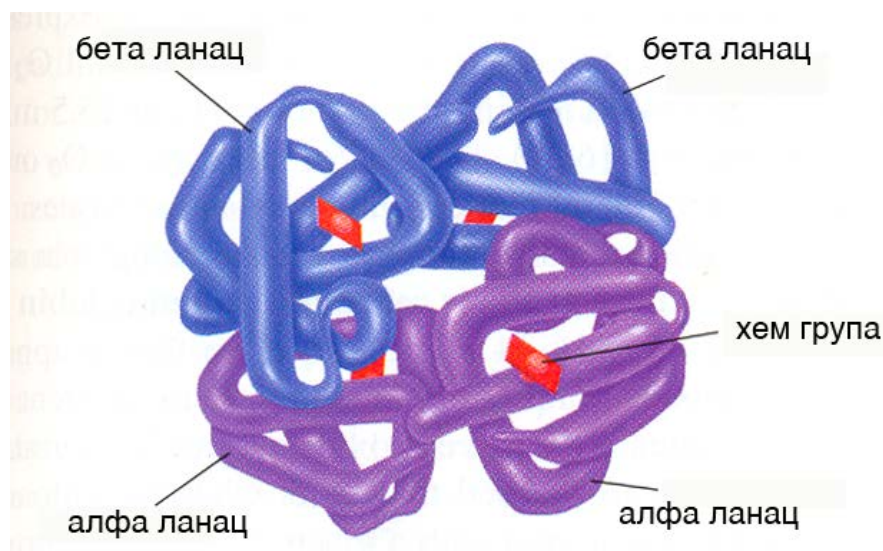
Слика 4.3. Приказ промена притиска у крвотоку на путу кроз системски крвоток
(Mackenna et Callander, 1997)

На слици 4.4. је шематски приказана размена материја између капилара и ткива у системском крвотоку. Електролити (нпр. Na^+ , Cl^- , итд.) у плазми и интерстицијалном флуиду такође изазивају осмотски притисак, али како је концентрација електролита са обе стране капиларне мембране иста, овај осмотски притисак не утиче на кретање флуида. Како се протеини налазе углавном у плазми, њихов колоидно осмотски-онкотски притисак утиче на интензитет размене течности кроз капиларну мембрану. (Mackenna et Callander, 1997)

Плућни капилари имају много нижи хидростатички притисак од системских капилара, а колоидно осмотски-онкотски притисак протеина из плазме је константан, тако да премашује покретачку силу крвног притиска током целе дужине плућног капилара, чиме спречава прелазак течности у међуалвеоларни простор. Ова чињеница, заједно са ефикасном лимфном дренажом међупростора, у нормалним условима одржава алвеоле сувим, што је неопходно за неометан рад плућа. (Mackenna et Callander, 1997).

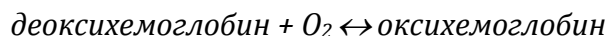
Као што је већ поменуто у поглављу 4.1., 97% кисеоника се у организму транспортује хемијски везано у хемоглобину. При томе, сваки молекул хемоглобина (Hb) (Слика 4.5.) може да прими највише 4 молекула O_2 и у том случају је сатурација максимална.

Хем садржи гвожђе у редукованој форми Fe^{2+} . У овом облику, гвожђе може да прихвати електроне и везује се са кисеоником градећи оксихемоглобин. Када оксихемоглобин у ткиву ослободи кисеоник, гвожђе у хему је поново у редукованој (Fe^{2+}) форми и назива се деоксихемоглобин или редуковани хемоглобин.

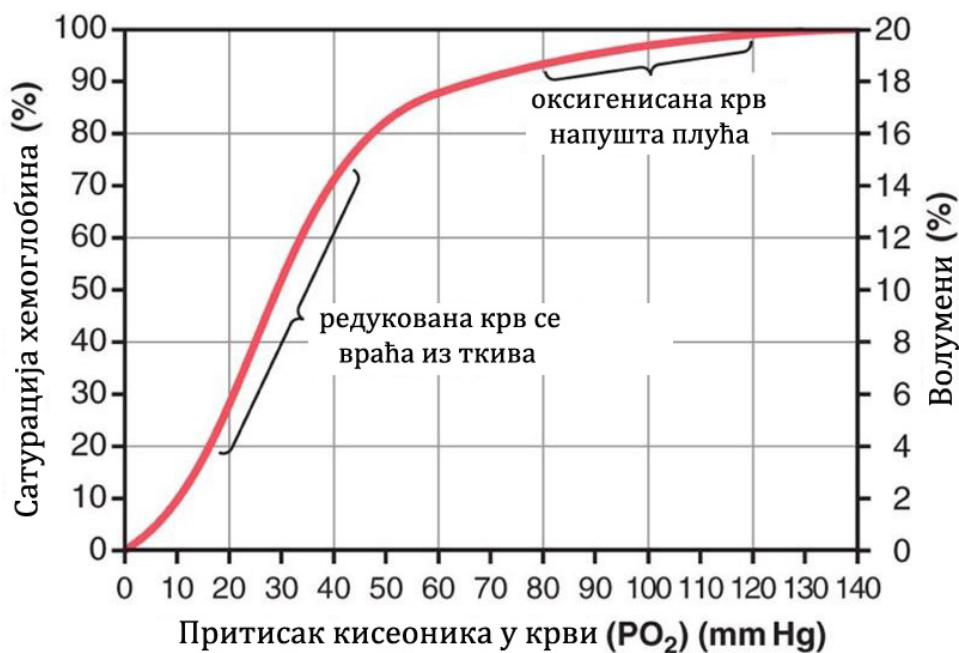


Слика 4.5. Шематски приказ молекула хемоглобина (Fox, 2002)

Редуковани Hb (деоксихемоглобин) се сједињује са молекулом O_2 и гради оксихемоглобин HbO_2 :



Ова реакција је двосмерна и може се приказати као крива дисоцијације хемоглобина (Слика 4.6.). Са лева на десно се одвија у плућима где је P_{O_2} висок, а на другу страну у ткиву где је P_{O_2} низак.

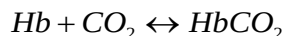


Слика 4.6. Крива дисоцијације хемоглобина (Guyton et Hall, 2008)

Афинитет хемоглобина према O_2 зависи на првом месту од парцијалног притиска O_2 , али и од парцијалног притиска CO_2 , као и концентрације водоникових јона pH. Повећана концентрација водоникових јона, која је најчешће последица повећања парцијалног притиска CO_2 , доводи до померања криве дисоцијације оксигемоглобина удесно и према доле, односно повећаног отпуштања кисеоника из хемоглобина.

Ова појава се назива Боров ефекат, односно утицај P_{CO_2} на издвајање O_2 из хемоглобина и веома је користан, јер локално повећање P_{CO_2} током активности ткива изазива Hb да овом ткиву лакше отпушта O_2 .

Угљен-диоксид, који се како је у поглављу 4.1. речено транспортује на три начина, у зонама високог P_{CO_2} везује за глобин у хемоглобину и образује карбаминохемоглобин у хемијској реакцији



Као и код кисеоника, ово је реверзибилна реакција која се са леве у десну страну одвија у ткиву где је висок P_{CO_2} , а на другу страну у плућима, где је P_{CO_2} низак.

Највећи проценат CO_2 раствореног у крви се у еритроцитима претвара у бикарбонатне јоне у хемијској реакцији која је катализована ензимом карбоанхидразом, у којој се сједињавањем угљен-диоксида и воде добија угљоводонична киселина. Иста реакција се одвија и у плазми, али без катализатора и због тога је јако спора.



Водоников јон се даље везује за хемоглобин стварајући (HHb).

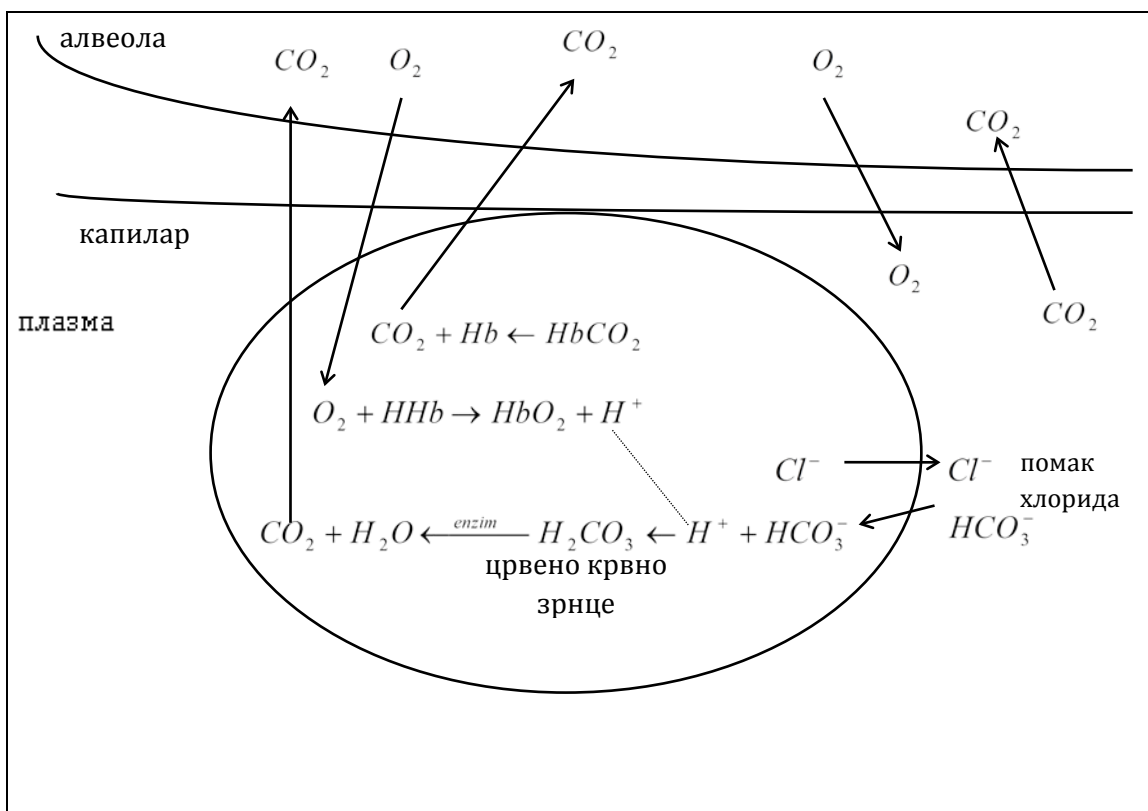
Реакција је такође реверзибилна и са леве на десну страну се одвија у ткиву, а на супротну страну у плућима.

У сједињавању угљен диоксида и воде, одакле се добија угљоводонична киселина, учествује ензим угљена анхидраза (карбоанхидраза) као катализатор реакције. Иста реакција се одвија и у плазми, али без катализатора и због тога је јако спора.

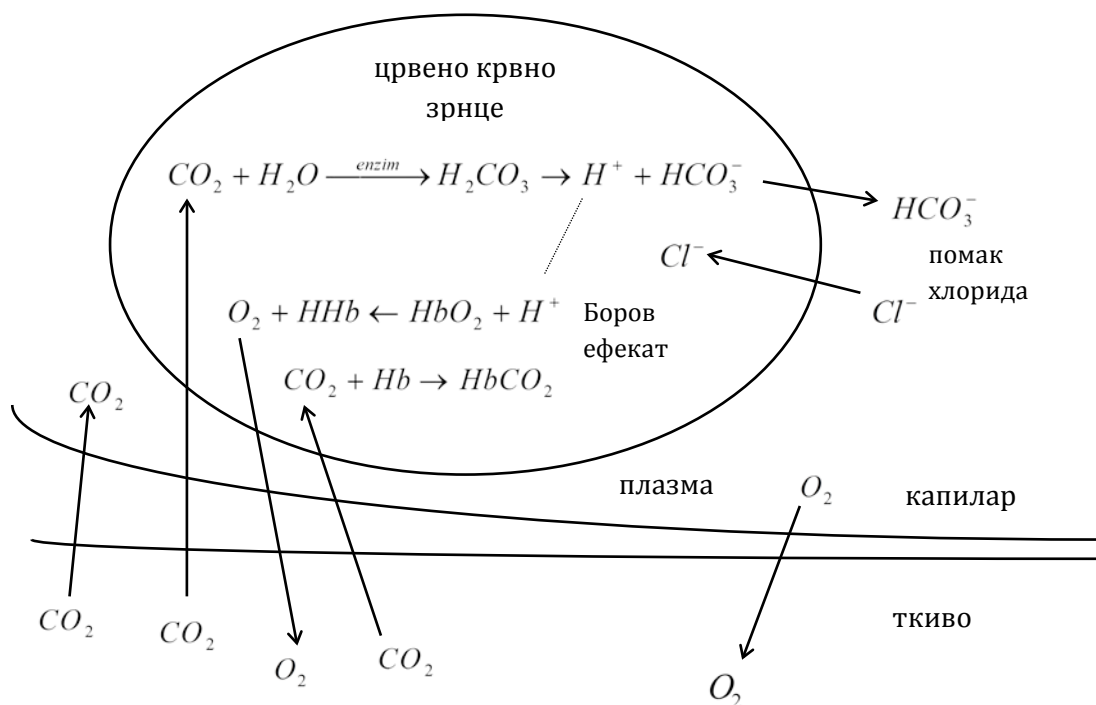
Бикарбонатни јон (HCO_3^-) излази из црвеног крвног зрнца у плазму, а јон хлора (Cl^-) улази уместо њега како би електрична неутралност крвног зрнца била сачувана. Ова замена се назива помак хлорида.

Зашто је уопште потребно да се формира бикарбонатни јон? Угљен-диоксид је много растворљивији у плазми од кисеоника, али то још увек није довољно. У облику бикарбонатног јона CO_2 је много растворљивији, у овом облику се он брзо и лако раствара у води и на тај начин много већа количина CO_2 може да буде транспортована у плазми.

Све наведене реакције се одвијају истовремено и на сликама (Слика 4.7. и 4.8.) је шематски показано како се одвија процес размене гасова у плућима и у ткиву.



Слика 4.7. Шематски приказ процеса размене гасова у плућима (Седлар, 2005)



Слика 4.8. Шематски приказ процеса размене гасова у ткивима (Седлар, 2005)

За динамику и смер одвијања процеса размене гасова два најутицајнија фактора су парцијални притисак кисеоника P_{O_2} и парцијални притисак угљен-диоксида P_{CO_2} у средини где се процеси одвијају.

4.1.5. Утицај повишеног притиска на организам

Парцијални притисци ће се променити повећањем концентрације гаса који се удише, или повећањем спољашњег притиска.

Парцијални притисак кисеоника P_{O_2} у ваздуху спољашње средине на нивоу мора је

$$P_{O_2} = 21\% \cdot 760 \text{ mmHg} = 159,60 \text{ mmHg}$$

Уколико би се на нивоу мора удисао чист кисеоник, P_{O_2} би тада износио:

$$P_{O_2} = 100\% \cdot 760 \text{ mmHg} = 760 \text{ mmHg}$$

Промена притиска спољашње средине би такође довела до промене парцијалног притиска као што је приказано у табели 4.1. (Jain, 2009)

Табела 4.1. Зависност парцијалног притиска кисеоника од притиска спољашње средине (Jain, 2009)

Апсолутни притисак		P_{O_2}	
АТА	mmHg	АТА	mmHg
1	760	0,21	159,6
1,5	1140	0,31	239,4
2	1520	0,42	319,2
2,5	1900	0,53	394,0
3	2280	0,63	478,8
4	3040	0,84	638,4
5	3800	1,05	798,0
6	4560	1,26	957,6

Табела 4.2. приказује парцијалне притиске кисеоника гасова у алвеолама при различитим притисцима спољашње средине (Jain, 2009).

Табела 4.2. Зависност парцијалног притиска кисеоника у алвеолама од притиска спољашње средине и концентрације кисеоника (Jain, 2009)

Апсолутни притисак		Р _{О₂} у алвеолама код дисања ваздуха	Р _{О₂} у алвеолама код дисања 100% кисеоника
АТА	mmHg	mmHg	mmHg
1	760	102	673
1,5	1140	182	1053
2	1520	262	1433
2,5	1900	342	1813
3	2280	422	2193
4	3040	582	Чисти кисеоник
5	3800	742	се не удише на
6	4560	902	Р>3АТА

Када је потпуно засићен кисеоником, 1g хемоглобина везује 1,34ml кисеоника. Пошто 100ml крви садржи 15g хемоглобина, јасно је да 100ml крви може да пренесе максимално 20,1ml кисеоника везано за хемоглобин. Хемоглобин је обично 97,5% сатурисан, па 100ml крви обично преноси 19,5ml О₂ везано за Hb. Венска крв има 14,5ml О₂ у 100ml крви (Р_{О₂}=40mmHg, Hb је 75% сатурисан), одакле следи да ткиво у нормалним условима од 100ml крви преузме 5ml О₂ (5 vol%). (Jain, 2009)

Мерењем разлике између нормалног садржаја кисеоника у артеријској крви када напушта плућа и садржаја кисеоника у плућној артерији (венска крв на улазу у плућа), добија се просечна потреба организма за кисеоником (Basset et Bennett, 1988).

Сатурација хемоглобина кисеоником се може повећати још максимално за 3% јер је већ 97% Hb везано са О₂. Повећање концентрације удахнутог кисеоника или притиска удисања кисеоника због тога не повећава количину О₂ хемијски везаног за хемоглобин, већ количину физички растворену у плазми. (Jain, 2009).

Према Хенријевом закону, променом парцијалног притиска кисеоника промениће се и растворљивост кисеоника у течностима које су му изложене, првенствено у крви.

Приликом удисања чистог кисеоника на притиску од 1 АТА, растворљивост кисеоника у плазми износи 2,14ml/100ml плазме (2,14 vol%). За сваку атмосферу повећања притиска, у плазми се раствара нових 2,14 vol% кисеоника. Како је количина кисеоника које ткиво троши у мировању око 6,4 vol% значи да је у условима повишеног притиска могуће да се физички раствори довољно кисеоника да се задовоље уобичајене потребе организма (Marconi, 2004). У том случају ће оксисхемоглобин створен у плућима проћи непромењен од артеријске до венске стране, јер ткиво радије преузима кисеоник физички растворен у плазми од оног хемијски везаног са хемоглобином. Киселост (pH вредност) се помера на киселу страну јер је Hb све време сатурисан кисеоником и не може да се користи за транспорт угљен-диоксида. Веће количине угљен-диоксида ће се зато преносити на друга два начина (бикарбонатни јон и физички растворен) (Jain, 2009).

Променом параметара од којих зависи размена гасова у организму (концентрација кисеоника и спољашњи притисак) добијају се ефекти на којима се базира хипербарична медицина:

1. Механичко дејство притиска на организам се огледа на три начина:

- Према Бојловом закону, сви мехурићи гаса и шупљине које садрже гас у организму ће механички трпети промене притиска. Негативан механички ефекат притиска су нпр. баротраума, бол у синусима. Позитивно дејство је код појаве гаса у ткиву (гасна гангрена) или крвотоку (гасна емболија) када повишени притисак смањује запремину мехурића гаса и на тај начин или олакша перфузију, или омогућава да смањени мехурић може да прође кроз цео крвоток без заглављивања, дође до плућа и дифузијом се избаци из организма; (Kindwall, 1993)
- Ефекат повећане растворљивости кисеоника у плазми;
- Ефекат задржавања (ретенције) угљен-диоксида: како је хемоглобин максимално засићен кисеоником и у венској крви, он

не може да преноси угљен-диоксид од ткива ка плућима. Овај проблем се превазилази такође захваљујући механичком дејству притиска. Повећањем притиска повећава се и његова растворљивост и на тај начин омогућава да се сав угљен-диоксид који ткиво ослободи транспортује без проблема.

2. Ефекат повећања парцијалног притиска кисеоника се огледа у следећим променама:

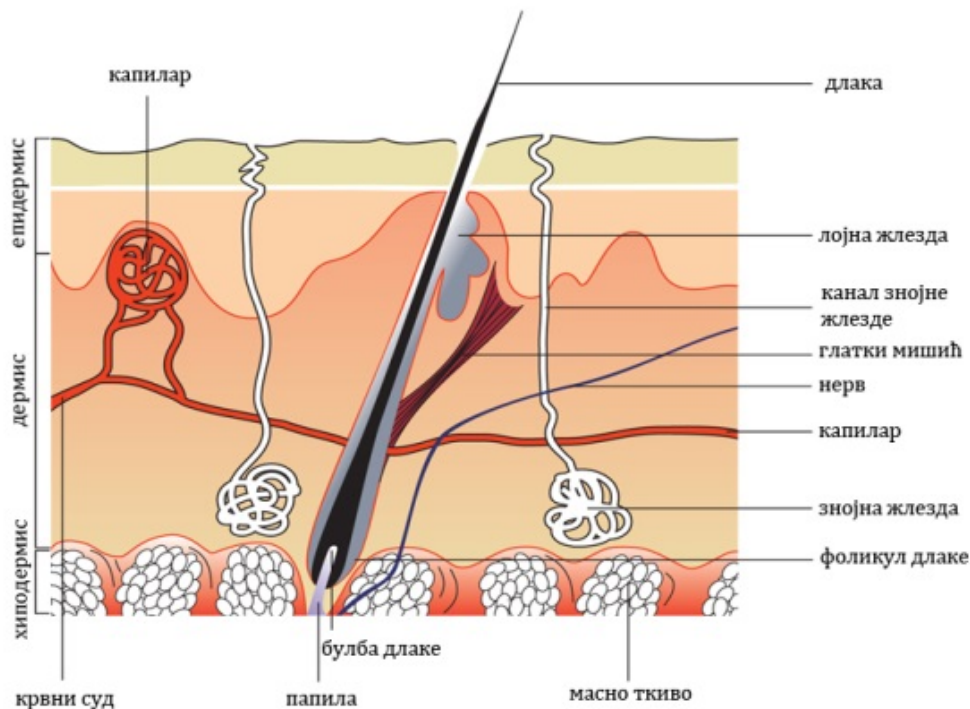
- Дobar ефекат на оксигенацију многих хипоксичних ткива када постоје проблеми на нивоу циркулаторне мреже;
- Смањује проток крви у ткивима која примају довољну количину кисеоника (вазоконстрикција), а без смањења протока кроз хипоксична ткива (Робин Худ ефекат). Ефективна оксигенација ткива може да буде постигнута и при врло малом протоку крви када је висок артеријски парцијални притисак кисеоника. Доказано је смањење протока крви за 20% приликом хипербаричне оксигенације, али и да је ова вазоконстрикција добро компензована због повећане доступности кисеоника који је физички растворен у плазми. Вазоконстрикција се може посматрати као уобичајен механизам за заштиту здравих органа од излагања прекомерној дози P_{O_2} (Hammarlund, 2008);
- Нема смањења протока у хипоксичним ткивима. Доказано је да је резултат ХБО терапије на 2-3 АТА повећање у оксигенацији периферног ткива. Кисеоник не изазива вазоконстрикцију хипоксичних капилара већ, враћајући P_{O_2} на нормалу, изазива да поврате своју функцију. Смањен проток крви се не појављује у околини хроничних улцера коже што се догодило након што је улцер излечен (Hammarlund, 2008);
- Код анаеробних бактерија делује бактерицидно, а на притисцима од $P_{O_2}=150\text{mmHg}$ и бактериостатски.

4.2. Кожа и њена оптичка својства

Кожа је највећи орган у људском телу, површине готово 2m² (Parker, 2007) и у потпуности га покрива и представља његову спољашњу површину. Има вишеструку функцију:

- Заштитну – штити организам од негативних утицаја спољашње средине, бактерија, вируса, сунчевог зрачења, губитка воде и електролита;
- Лучење (излучивање) зноја и масноће чиме се елиминишу штетне супстанце које су продукт метаболичких процеса;
- На кожи се налазе рецептори за чуло додира;
- Терморегулација;
- Синтеза витамина D важног за метаболизам јона калцијума који је пресудан формирање и одржавање костију (Tucker, 2008).

Дебљина коже варира у зависности од регије између 0,5mm на очним капцима до 5mm на длановима и табанима (Parker, 2007). Састоји се два основна слоја: епидермиса и дермиса, испод којих се налази поткожно ткиво (хиподермис или енг. *subcutis*) (Слика 4.9). Ови слојеви су сачињени од различитих врста ћелија и разликују се у структури и функцији. Као резултат тога и простирање светлости у овим слојевима је различито.



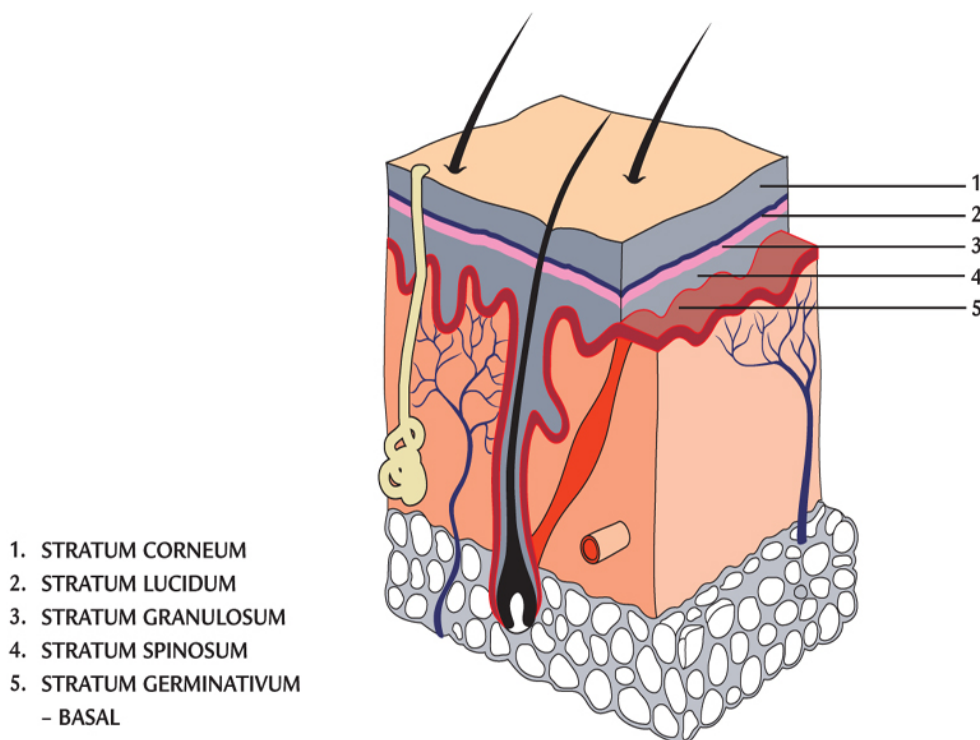
Слика 4.9. Графички приказ попречног пресека коже (Tucker, 2008)

1. Епидермис (покожица) је површински слој коже дебљине око 0,1 mm који не садржи ни вене ни капиларе. Састоји се од пет подслојева (слика 4.10.):

- *stratum corneum* – слој рожнатих ћелија - рожнати слој (представља неживи слој епидермиса јер ћелије овог слоја не садрже једро);
- *stratum lucidum* – слој кератиноцита - провидни слој (налази се само на длановима и табанима);
- *stratum granulosum* – слој плочастих кератиноцита - гранулозни слој;
- *stratum spinosum* – неколико слојева рогљастих ћелија - рогљасти слој;
- *stratum basale* – базални слој, базална мембрана.

Епидермис је метаболички активно ткиво. Кератиноцити, основне и најбројније ћелије у епидермису, који су произведени у базалном

слоју се током времена померају ка површини епидермиса мењајући структуру и физиолошку функцију. Овај слој коже садржи и меланин, хромофору која има функцију да штити унутрашњост организма апсорбујући и расејавајући штетне UV зраке.



Слика 4.10. Слојеви епидермиса (Tucker, 2008)

2. Дермис је слој сачињен од растреситог везивног ткива дебљина 1-4 mm и главни састојци су влакна колагена и еластина. У дермису се налазе фоликули длака, лојне жлезде, крвни судови, лимфни судови и нервна влакна. Садржи два подслоја:

- Папиларни слој – горњи подслој дермиса који је базалном мембраном јасно одвојен од епидермиса. Чини га растресито везивно ткиво и садржи велики број нервних влакана и капиlara.
- Ретикуларни слој – садржи мање нервних влакана и капиlara и представља прелаз ка хиподермису. Основу чине влакна колагена која граде снопове који се пружају готово паралелно са површином коже чиме јој дају механичку стабилност.

3. Хиподермис је поткожни (субкутани) еластични слој дебљине око 4-9 mm који садржи велики број масних ћелија (адипоцита) које штите крвне судове и нервне завршетке који се у њему налазе. У хиподермису се налазе још и знојне жлезде и лимфни судови.

4.2.1. Оптичка својства коже

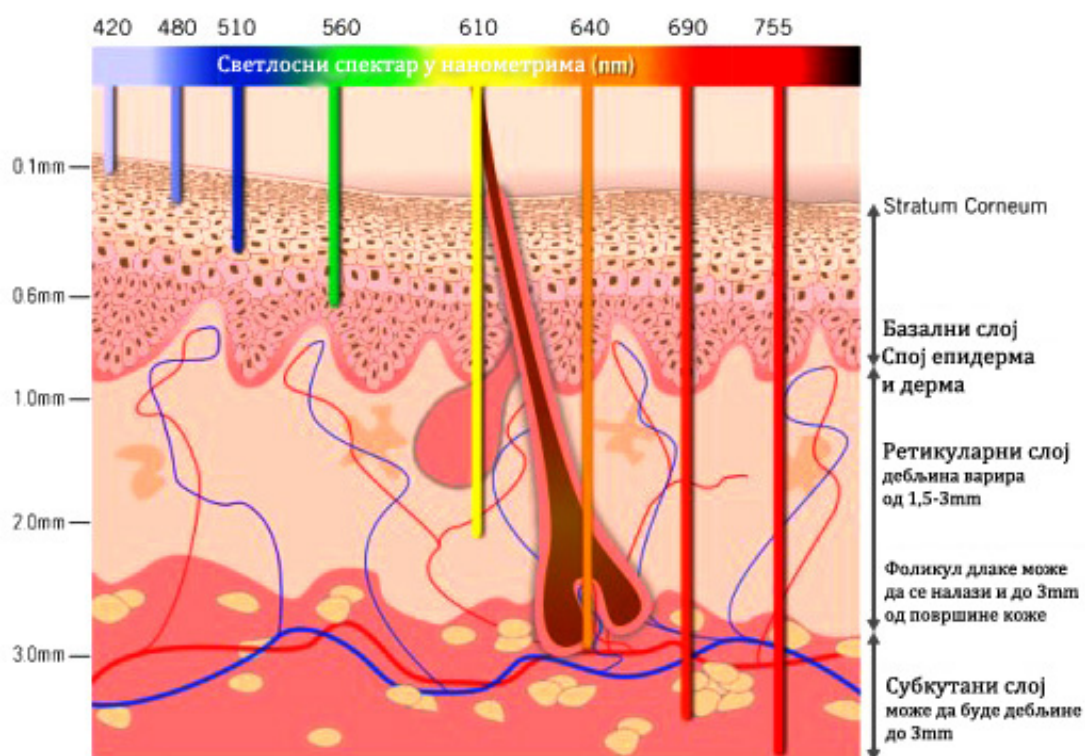
Оптичка својства ткива су дефинисана коефицијентима апсорпције и расејања светлости. Кожа (епидермис и дермис) и поткожно ткиво су изразито нехомогени, различитих структура, дебљине и функције и могу се сматрати независним једно од другог у оптичком смислу (Nielsen et al., 2008).

На оптичка својства епидермиса у неживом слоју (stratum corneum) имају утицаја кератинизоване ћелије са високим садржајем масти и протеина, а овај слој има и низак садржај воде. У живим слојевима је меланиин, као хромофора, од највећег утицаја.

На коефицијенте расејања дермиса највише утицаја има влакнаста структура овога слоја, на апсорпцију највише утицаја имају хемоглобин и вода. Апсорпција хемоглобина зависи од његове сатурације и разликује се код оксихемоглобина и деоксихемоглобина. (Bashkatov et al., 2005)

Апсорпција поткожног ткива је дефинисана присуством хемоглобина, липида и воде. Главни елементи који утичу на расејање су сферне честице масти које су распоређене унутар адипоцита. (Bashkatov et al., 2005).

Због овакве структуре, када се кожа изложи видљивој, белој светлости, њене компоненте ће на различите начине продирати у кожу и њихова дубина продирања неће бити иста (Слика 4.11).



Слика 4.11. Дубина продирања светлости различитих таласних дужина кроз кожу
(Koruga et Koruga, 2011)

Најмању дубину продирања има плава светлост која не продире дубље од покожице, а највећу црвена компонента која продире све до поткожног ткива.

4.3. Магнетна својства материјала

Величине које карактеришу магнетна својства неког материјала су његова магнетна пермеабилност μ (H/m или N/A²), реманентни магнетизам m_r (A/m) и магнетна сусцептибилност (осетљивост) χ_m (бездимензиони број). Реманентна магнетизација m_r приказује интензитет магнетизације без утицаја спољашњег поља (сопствени, заостали магнетизам), магнетна пермеабилност μ показује интензитет магнетизације материјала када је изложен неком спољашњем магнетном пољу, а релативна магнетна пермеабилност μ_r приказује колико пута се магнетно поље у неком

материјалу промени у односу на поље у вакууму. Однос магнетне сусцептибилности и релативне пермеабилности је

$$\chi_m = \mu_r - 1$$

Према понашању у магнетном пољу материјали се деле на:

1. Дијамагнетике - под утицајем спољашњег магнетног поља у њима се индукује магнетни дипол супротно орјентисан од магнетног поља и поље их одбија. То су материјали који немају сталне магнетне моменте, већ искључиво када су изложени спољашњем магнетном пољу. Код дијамагнетика је $\mu_r < 1$ и χ_m реда величине -10^{-5} ;
2. Парамагнетике - под утицајем спољашњег магнетног поља се орјентишу у смеру поља. То су материјали који имају стални магнетни момент и када се нађу у спољашњем пољу, њихово магнетно поље је појачано. Код парамагнетика је $\mu_r > 1$ и χ_m реда величине $+10^{-5}$;
3. Феромагнетике – јаки магнетици са сталним магнетним моментима, али укупном магнетизацијом једнаком нули. Под утицајем спољашњег магнетног поља они се трајно намагнетишу. Код магнетика је $\mu_r \gg 1$ и χ_m реда величине 10^4 .

Традиционално, јаки магнетици се описују пермеабилношћу пре него сусцептибилношћу, а слаби магнетици обрнуто. (Schenck, 1996)

У истраживању могућности употребе опто-магнетне спектроскопије у утврђивању ефеката хипербаричне оксигенације било је потребно да се утврде парамагнетне и дијамагнетне карактеристике коже и елемената који би могли да буду од утицаја на резултат.

- **Вода** чини 65-75% укупне тежине одраслог човека. Од тога 2/3 интрацелуларно, остатак екстрацелуларно (крв и интерстицијумска течност) (Fox, 2002). Молекул воде је дијамагнетик док вода може да има парамагнетна и дијамагнетна својства у зависности од динамике уређења молекула воде у кластере (Koruga, 2011).
- **Ткиво** је изразито нехомогено и са великим садржајем воде. Сусцептибилност већине ткива је око ± 10 -20% сусцептибилности воде (Schenck, 1996). Један парамагнетни молекул или јон могу да пониште дијамагнетизам стотине или хиљаде молекула воде, али се они налазе

у малој концентрацији да би парамагнетизам могао да превлада. Електролити (Na^+ , K^+ , C^-) су благи дијамагнетици, али такође у сувише малој концентрацији да би значајније доприносили општој слици. Липиди су такође дијамагнетици (Schenck, 1996).

- **Гвожђе** је парамагнетик и парамагнетизам у људском ткиву је готово потпуно одређен његовом концентрацијом. Готово целокупни садржај гвожђа у људском организму је везан за друге молекуле (нпр. хемоглобин).
- **Хемоглобин** у своја два облика има различите карактеристике. Деоксихемоглобин са четири атома гвожђа у редукованој форми Fe^{2+} је парамагнетик. Када се сједини са четири молекула кисеоника (који је такође парамагнетик), добија се оксихемоглобин који је мало већи дијамагнетик од молекула воде (Schenck, 1996).
- **Кисеоник** у молекуларном облику је парамагнетик ($\mu_r=2,83$). С обзиром на проценат кисеоника раствореног у плазми који је у молекуларном облику, његово присуство није велико, али ће у некој мери ипак утицати на суспендибилност ткива. На атмосферском притиску (1 АТА, 760mmHg), према (Schenck, 1996) парамагнетна корекција суспендибилности ткива ће бити само око 0,04ppm и аутор сматра да чак ни у хипербаричним условима утицај неће бити много већи. Међутим, нема података о утицају парцијалног притиска кисеоника када се у хипербаричним условима удише чист кисеоник, што је случају у ХБО терапији.

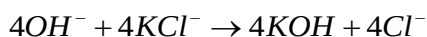
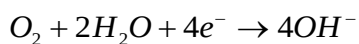
5. Методе и технике истраживања

За утврђивање стања ткива и регистровање ефеката насталих под утицајем хипербаричне оксигенације у истраживању су коришћене две методе. Транскутано мерења парцијалног притиска кисеоника у ткиву као стандардна метода у клиничкој пракси која је постала неодвојива од ХБО терапије. Нова метода опто-магнетне спектроскопије (Koruga et Tomić, 2009), која је до сада испитана за могућности одређивања физичких карактеристика контактних сочива (Stamenković et al, 2010), хидрогенских веза код воде (Koruga et al., 2010a; Koruga, 2010b), *in vitro* детекцију Епштајн-Бар вируса и цитомегаловируса у узорцима крвне плазме (Parić-Obradović et al. 2010) и карактеризацију слојева епидерма (Koruga et al., 2012) је у новом истраживању по први пут примењена у контексту хипербаричне оксигенације.

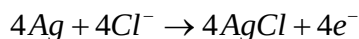
5.1. Транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву

Кларкова електрохемијска поларографска електрода за неинвазивно, транскутано мерење $T_{sp}O_2$ је приказана на слици 2.9., а цео систем на слици 5.1.

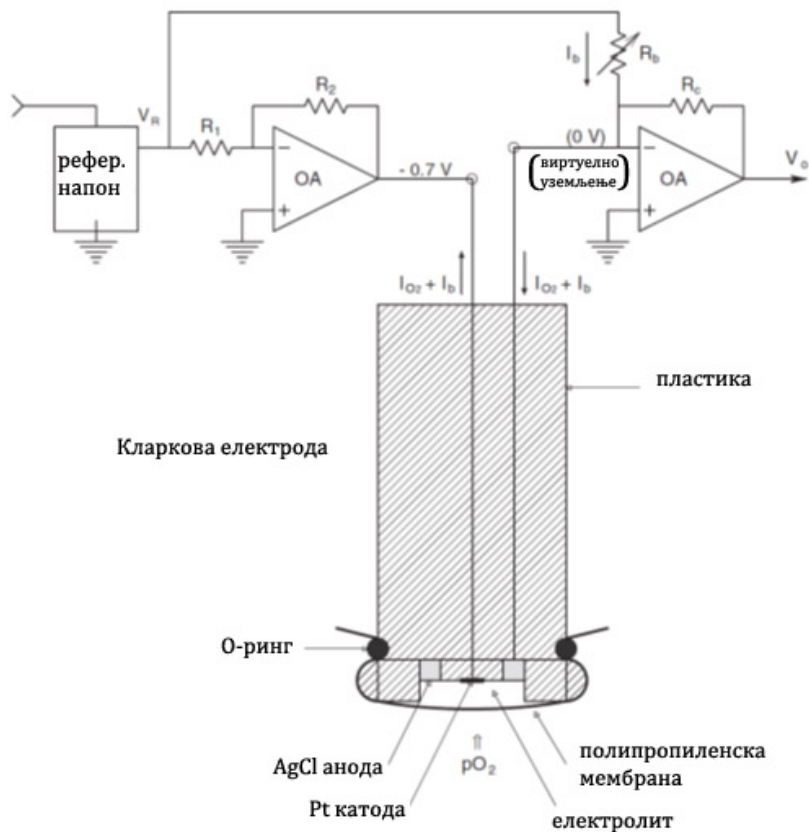
Као и код свих електрохемијских електрода кисеоник се у контакту са катодом (негативном електродом) редукује у јоне хидроксилне групе према реакцији



Јони хидроксилне групе ће у електролиту који садржи хлоридне јоне (нпр. калијум-хлорида KCl) бити неутрализовани, а хлоридни јони преносе наелектрисање до AgCl аноде (позитивне електроде). На аноди, која је у Кларковој електроди референтна, долази до оксидације



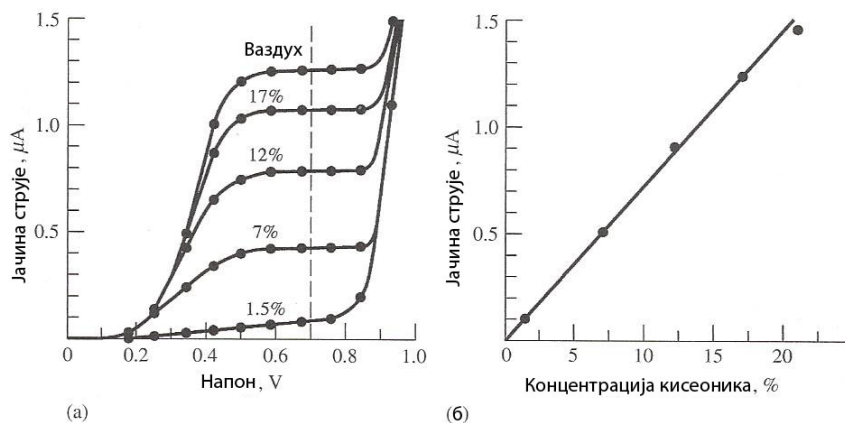
У реакцији се добијају четири електрона неопходна за редукцију. (Peura, 2010)



Слика 5.1. Шематски приказ апарата за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника са Кларковом електрохемичком поларографском електродом (Northorp, 2002)

Дијаграм струја/напон типичне Кларкове електроде је дат на слици 5.2а. Поларизујући напон се бира на равном делу криве како би се обезбедио довољно велики потенцијал да се покрене реакција, а да се са друге стране не покрену друге електрохемичке реакције до чега би дошло ако би се применио виши напон. На тај начин је добијена струја пропорционална броју молекула O_2 у раствору (Слика 5.2б). Поларизујући напон од 0,68V даје линеарну зависност добијене струје и процента кисеоника. Присуство кисеоника и резултујућа хемијска реакција могу да се сматрају променљивим извором струје чија је вредност директно пропорционална нивоу

парцијалног притиска кисеоника. Када је парцијални притисак кисеоника једнак нули, струја која тече кроз коло се назива позадинска струја (background current). (Peura, 2010)



Слика 5.2. За Кларкову поларографску электроду: (а) Дијаграм зависности јачине струје од поларизујућег напона за различите проценте кисеоника и (б) код поларизујућег напона од 0,68V постоји линеарна зависност између јачине струје и концентрације кисеоника (Peura, 2010)

Сензор генерише струју која је пропорционална проценту кисеоника у узорку. Настала струја се једноставно мери постављањем отпорника између катоде и аноде и мерењем укупног пада напона.

Избор полупропустљиве мембране, односно материјал од ког је направљена, пропустљивост и дебљина, одређује брзину одзива инструмента. Пошто се приликом мерења троши кисеоник, она делимично троши кисеоник у непосредној близини мембране. Уколико се сензор помери, читавање неће давати реалне вредности, већ нешто више.

Кларкова електрода може да мери pO_2 у гасовима или флуидима. За њихову калибрацију се користи ваздух и пре сваког постављања је неопходно извршити калибрацију електроде.

5.1.1. Опрема коришћена у истраживању

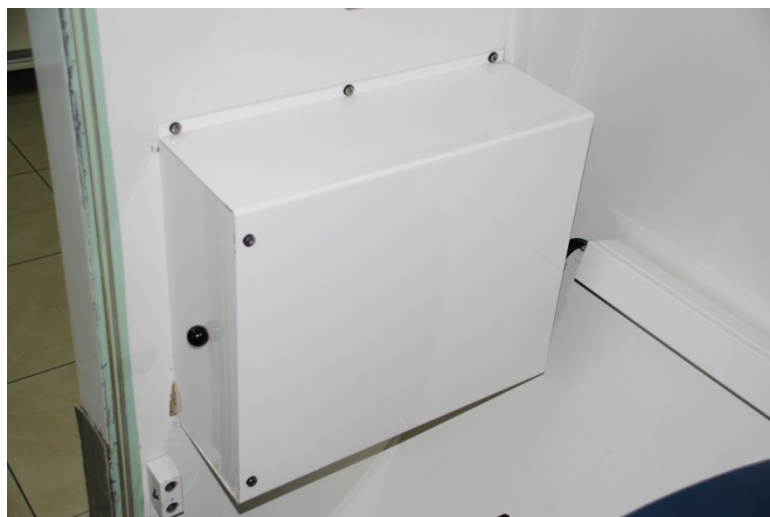
Вишемесна хипербарична комора типа HAUX 2200/5,5 која је коришћена приликом истраживања је опремљена уређајем KolormonPlus

британске фирме KONTRON Instruments. Уређај садржи модул 7267-100 за анализу гасова и користи сензоре за кисеоник тип 52. Због безбедносних разлога сва електрична и електронска опрема која није посебно прилагођена раду под повишеним притиском и која би могла да унесе додатни ризик уколико се током терапије налази унутар коморе, се инсталира изван ње. То је случај и са монитором за транскутано мерење $T_{sp}O_2$ који је постављен на управљачком пулту где се и врши читавање резултата (Слика 5.3).



Слика 5.3. KONTRON KolormonPlus монитор за транскутано мерење парцијаног притиска кисеоника у ткиву
(Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)

Кроз зид коморе је спроведен кабл до модула који се налази у посебном кућишту унутар коморе (Слика 5.4), одакле су спроведени сензори до сваког седишта за пацијенте (Слика 5.5).



Слика 5.4. Део апарата који се налази у унутрашњости хипербаричне коморе смештен је у посебно кућиште из безбедносних разлога (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)



Слика 5.5. Сензор за мерење $T_{sp}O_2$ причвршћен је на зиду у унутрашњости коморе поред седишта пацијента и спреман за употребу (Специјална болница за хипербаричну медицину, Београд)

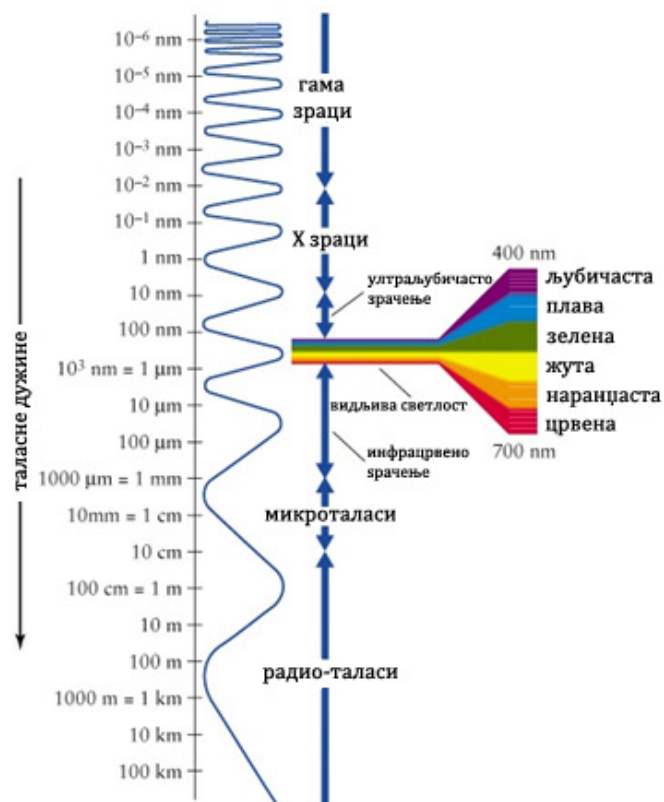
Сензор се припрема тако што се мења мембрана и притом додаје електролит. Након припреме електрода се обавезно калибрише, а као параметар се користи амбијентални ваздух. Калибрација траје неколико минута и када је завршена, електрода је спремна за употребу.

5.2. Опто-магнетна спектроскопија

Опто-магнетна спектроскопија је нова оптичка метода која испитивање магнетних (парамагнетних и дијамагнетних) својстава узорка базира на интеракцији светлост-материја.

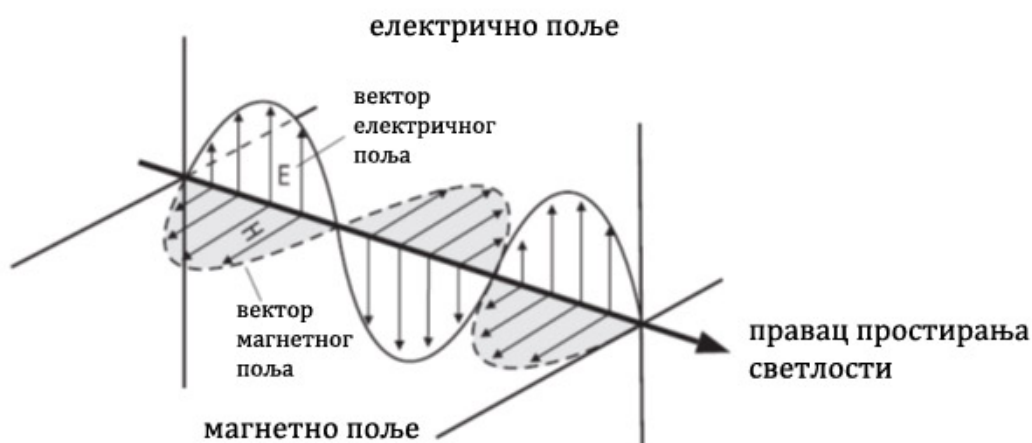
Имајући у виду да је однос магнетне силе (F_M) и електричне силе (F_E) валентних електрона у атому $F_M/F_E \approx 10^{-4}$, магнетна компонента много боље од електричне описује квантна стања материје (Koruga, 2008). Како је квантно стање материје одговорно за конформационе промене на молекуларном нивоу, могућност регистровања разлика у стању материјала или ткива је много веће на нивоу магнетних, него што би био на нивоу електричних сила (Parić-Obradović et al. 2010).

Као што свака особа има јединствен отисак прста, тако и сваки елемент има јединствени траг који оставља при реакцији са електромагнетним таласима помоћу ког можемо да га детектујемо у неком једињењу. Због тога опто-магнетну спектроскопију можемо назвати и „опто-магнетни отисак прста” (OMF – opto-magnetic fingerprint). За узимање овог јединственог отиска као алат се користи видљива светлост таласне дужине 400-700nm (Слика 5.6).



Слика 5.6. Електромагнетни таласи и положај спектра видљиве светлости у спектру електромагнетног зрачења
(http://science-edu.larc.nasa.gov/EDDOCS/Wavelengths_for_Colors.html)

Светлост се састоји из електричне и магнетне компоненте. Оне се простиру у истом правцу и смеру, али су равни простирања међусобно управне (Слика 5.7).



Слика 5.7. Електрично и магнетно поље у светлосном таласу (Vandergriff, 2011)

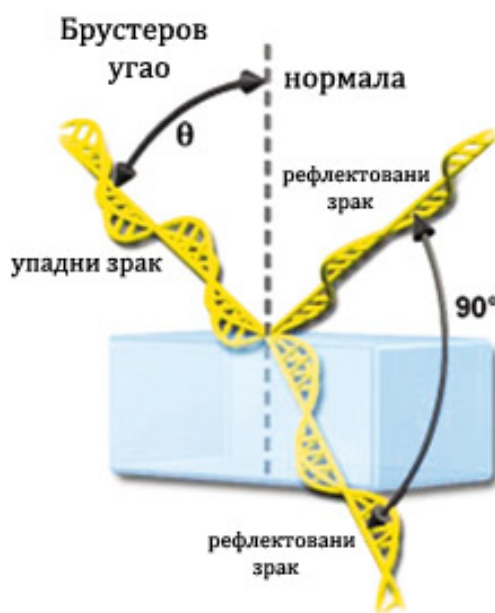
Светлосни талас настаје као резултат електромагнетног зрачења великог броја атома. Импулси који чине светлосни талас се емитују независно један од другог, тако да су осцилаторне равни заступљене у свим правцима управним на правац простирања светлости. Такву светлост називамо бела дифузна светлост. Ако су осцилације светлосног таласа на било који начин уређене, говоримо о поларизацији светлости. Поларизована светлост је она код које су присутни само електрични или магнетни таласи који се налазе у истој равни. Она може бити:

- Делимично поларизована – уколико је заступљен одређен број равни осциловања и тада имамо пример елиптички или циркуларно поларизоване светлости где преовлађују одређени правци, тако да је пројекција овако поларизоване светлости елипса или круг;
- Линеарно поларизована – уколико се осцилације одвијају само у једној равни и пројекција овако поларизоване светлости је права.

Поларизација се може извршити на више начина:

- Одбијањем;
- Преламањем;
- Двојним преламањем - помоћу оптичких призми које су направљене од материјала који показује двојно преламање (Николова призма).

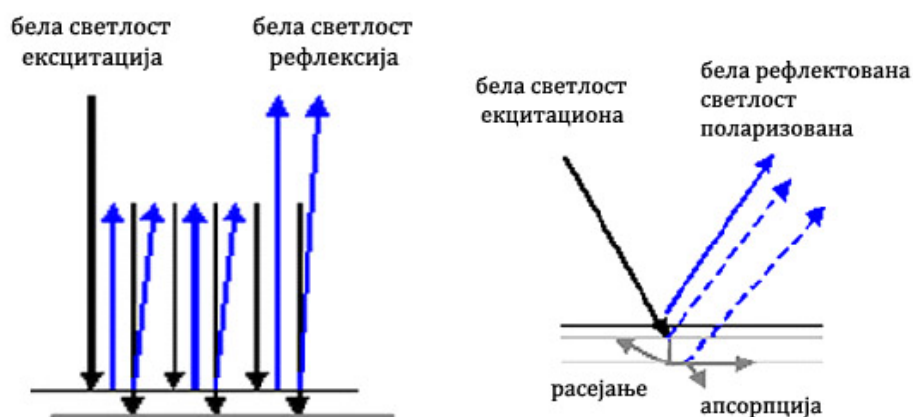
Генерално, ако узорак, који сам по себи поседује електрична и магнетна својства, осветлимо белом светлошћу, долази до интеракције електричне компоненте светлости са материјом узорка. Рефлектована светлост ће такође бити електромагнетне природе. Дакле, осветливши површину узорка белом светлошћу под правим углом рефлектована светлост ће садржати податке о електромагнетним својствима осветљеног дела.



Слика 5.8. Брустеров угао под којим се поларизација врши преламањем (Davidson, 2009)

Међутим, ако исту површину узорка осветлимо белом светлошћу под тачно одређеним углом који зависи од врсте материјала и који се назива Брустеров угао (David Brewster, 1781-1868), сам узорак ће да изврши потпуну линеарну поларизацију светлости. Рефлектовани и преломљени зрак ће бити под правим углом, а рефлектовани зраци ће имати углавном електричну компоненту (Слика 5.8). Наиме, лонгитудинални талас рефлектоване светлости ће превасходно имати електричну компоненту чије особине ће да зависе од електричних својстава посматраног узорка, док ће магнетна комопонента бити управна на њу, али као трансферзални талас. Трансферзални талас је у лонгитудиналном правцу веома слабог

интензитета, па ће његов утицај на сензор бити занемарљив. На тај начин можемо да дођемо до електричних својстава посматране површине материје. С обзиром на то да се ради о истој површини, одузимањем ова два рефлектована зрака можемо да добијемо магнетна својства посматраног узорка (Слика 5.9.).

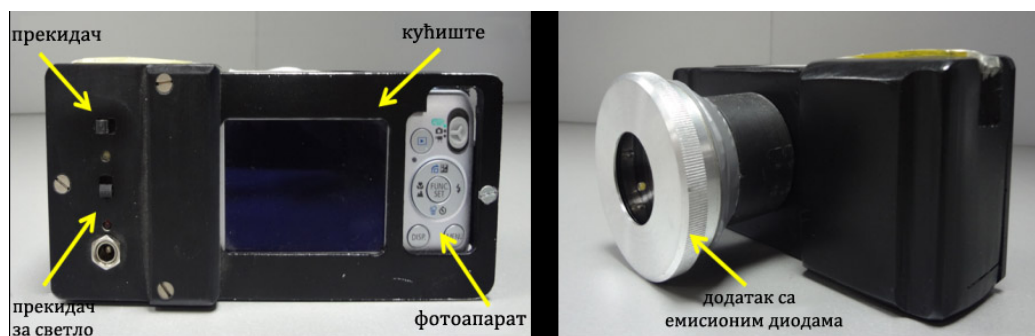


Слика 5.9. Бела светлост под правим углом (лево) и бела светлост под Брустеровим углом (десно) (Коруга, 2008)

Опто-магнетна спектроскопија је битно различита метода од микроскопа са обичном и поларизованом светлошћу, јер уместо директне поларизоване светлости користи поларизовану светлост рефлектовану од узорка и уместо дигиталне слике користи њену спектралну расподелу интензитета у црвеном, зеленом и плавом делу спектра у неком од система боја (у овом случају у RGB – Red-Green-Blue – који је аналоган перцепцији људског ока). Добијени спектри помоћу ОМИС могу да се комбинују међусобно, као и са поредбеним спектрима „екрана” тј. референтних површи. Како се појављује велики број могућих комбинација, конволуциони спектри (спектри добијени као разлика два спектра) могу да издвоје различите особине материјала које су на одређен начин повезане са просторном расподелом електрона, електронских орбитала и интензитетом везе (ковалентна, водонична, јон-дипол и др). Метод заправо представља опто-магнетну дигиталну спектроскопију материјала, са резолуцијом од 1 nm у плавој и до 2 nm у црвеној светлости (Томић, 2010).

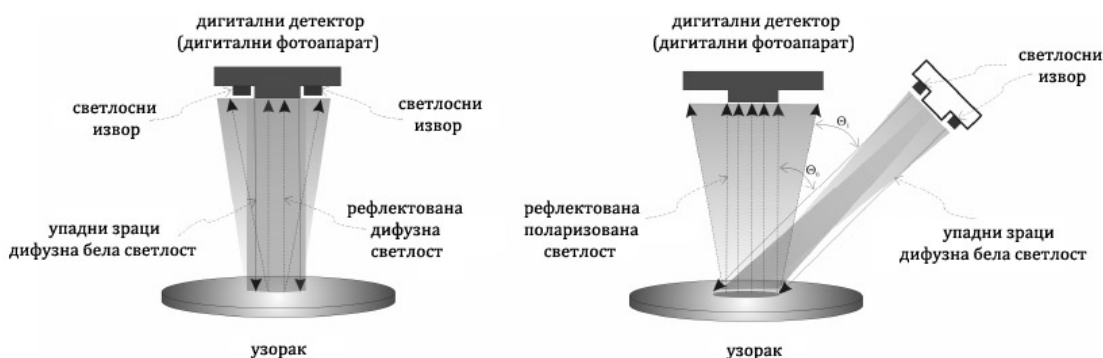
5.2.1. Метод и техника оптомагнетне спектроскопије

У истраживању је коришћена стандардна дигитална камера Canon са посебно конструисаним додатком на објектив унутар кога се налазе емисионе диоде (Слика 5.10.)



Слика 5.10. Фотоапарат у посебно конструисаном кућишту са додатком на објективу (Koruga et Tomić, 2009)

Три LED диоде су постављене у хоризонталној равни на међусобном угаоном растојању од 120° , а под углом од 53° у односу на вертикалну осу што представља Брустеров угао за воду, крвну плазму, ткива и вискоелатичне материјале (Band, 2007) (Слика 5.11).



Слика 5.11. Приказ положаја светлосног извора за белу (лево) и рефлектовану поларизовану светлост (десно) (Koruga et Tomić, 2009)

Карактеристике и врста диода су следеће: LED (Light emitting diode) диоде, произвођач Nichia Corporation, Јапан, 150 mA, 3V, максималан релативни интензитет емисије на таласној дужини од 450 nm, хроматицитет $x=34.4$ and $y=35.4$, при амбијенталној температури од 25°C.

Поновљивост резултата добијених ОМИС методом употребом овог апарата за исти узорак је $98.8 \pm 1.2\%$ за узорке у чврстом стању, 97.8 ± 2.2 за вискоеластичне узорке (ткиво) и $96.9 \pm 3.1\%$ за течности.

Дигитални записи снимака у белој (Б) и рефлектованој поларизованој белој светлости (П) трансформишу се стандардним алатом у дигиталној фотографији у хистограме RGB система боја. За разлику од класичне фотографије која пружа само могућност сабирања два спектра у једну слику, дигитална фотографија омогућава и одузимање једног спектра од другог и формирање конволуционог спектралног дијаграма.

Метода је детаљно описана у (Томић, 2010).

У овој методи испитивања материјала улогу сонде има електромагнетни талас, па информација није само о површинском слоју, већ о узорку.

Да би се добила довољно тачна информација довољна је фотографија од само 60.000 пиксела што садржи површина од једног квадратног центиметра.

6. Садржај и поступак истраживања

Истраживање је вршено у Специјалној болници за хипербаричну медицину у Београду, у одељењу у кругу Клиничког центра Србије у периоду од јануара до априла 2012. године. Специјална болница за хипербаричну медицину у оквиру наведеног одељења има две вишемесне коморе са по 14 места. Циљ истраживања је био да се провери хипотеза о могућности примене методе опто-магнетне спектроскопије за праћење ефеката хипербаричне оксигенације.

Терапију кисеоником под повишеним притиском дефинишу: притисак на ком се удише чисти кисеоник, временски интервал трајања појединачне терапије и број терапија. У зависности од обољења због ког су упућени и општег стања, пацијенти се групишу према терапијском притиску и трајању појединачне терапијске ХБО експозиције.

У истраживању је учествовало 66 пацијената (48 мушкараца/18 жена) који су лечени у Специјалној болници за хипербаричну медицину у време спровођења истраживања и 10 здравих особа као контролна група (3 мушкараца/7 жена). Различит однос мушких и женских субјеката између контролне групе и пацијената је последица тога што су контролну групу чинили запослени у Специјалној болници за хипербаричну медицину чију већину чине особе женског пола. Од diabetes mellitus-a је било 43 оболела (33 мушкараца/10 жена). Просечна старосна доб у групи испитаника је 59 година, а у контролној 44. Од личних података су бележени име и презиме, година рођења и упутна дијагноза. Подаци који су током истраживања дефинисали одређеног пацијента и мерење су: датум, број коморе у дневном распореду рада центра и редни број седишта на којем је пацијент био током терапије.

Сви пацијенти и субјекти из контролне групе су пре првог учешћа у истраживању, након објашњења о разлогу и начину испитивања, потписали сагласност за учествовање у истраживању.

6.1. Поступак истраживања

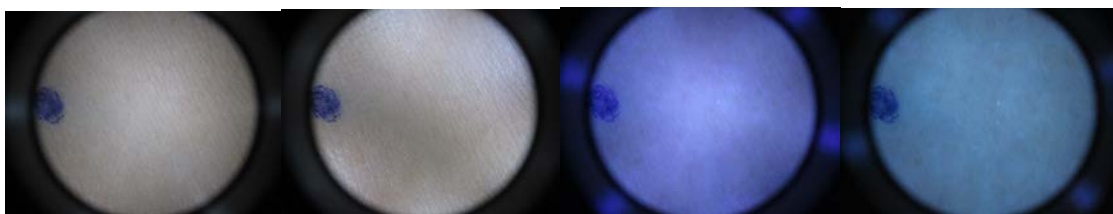
Пацијенти су одабирани из групе са истом терапијском процедуром (лечени на истом притиску) тако да у истраживању буде заступљен што већи број различитих упутних дијагноза (Прилог 3). Други критеријум је био тренутак започињања лечења, односно могућност да се испрате пацијенти током прве, десете и двадесете терапије. У периоду вршења истраживања на овај начин је испраћено 16 пацијената.

Пацијенти су третирани у вишемесној хипербаричној комори НАУХ 2200/5,5 (произвођач НАУХ, Немачка) са 14 места на терпијском притиску од 222.915 kPa (2.2 АТА). Током истраживања је коришћена стандардна метода за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву и апарат KolormonPlus (произвођач KONTRONInstruments, Велика Британија) са електродама за кисеоник тип 52.

Сви учесници у истраживању су подвргнути истој процедури. Приликом доласка на терапију, пацијенти којима се врши испитивање су увођени у хипербаричну комору и упућивани на своја места. Ординирајући лекар би одредио место постављања електроде за мерење $T_{sp}O_2$ у зависности од индикације код одређеног пацијента. Како је већина пацијената била са компромитованом периферном циркулацијом (Прилог 3), електроде су постављане на доњим екстремитетима. У 12 мерења, код пацијената са компромитованм циркулацијом руку и код оних код којих није било могуће поставити електроду на ногу, електрода је постављана на руку. Уколико је постојала рана, електрода је постављана у њеној непосредној близини.

Електроде су претходно калибрисане и подешене на температуру загревања од 43°C. Пошто су електроде постављене, било је потребно да се сачека да се изврши артеријализација у трајању од минимум 10 минута. Након извршене артеријализације, приступало се фотографисању коже апаратом NLMF-B53 (НаноЛаб, Машински факултет Београд) методом ОМИС. Фотографисана је кожа у непосредној близини постављене електроде белом

светлошћу под углом од 90° , рефлектованом поларизованом светлошћу (белом светлошћу под Брустеровим углом од 53°), љубичастом светлошћу таласне дужине 365nm (UV1) и љубичастом светлошћу таласне дужине 385nm (UV2) у две серије (укупно 8 фотографија) (Слика 6.1.). У тренутку фотографисања техничар ван коморе би са монитора читао и записао вредност T_{SpO_2} која је представљала прву вредност на 101.325 kPa (1 АТА). Када је извршено фотографисање и читавање T_{SpO_2} , у комору су увођени и пацијенти који нису учествовали у истраживању и започињало се са терапијом. Због дужине трајања процедуре фотографисања и могућности коришћења искључиво прототипа апарата за ОМИС методу, никада у једној комори није било више од 6 испитаника од 12 пацијената који су на терапији.



Слика 6.1. Кожа једног испитаника фотографисана белом, рефлектованом поларизованом, плавом и UV светлошћу

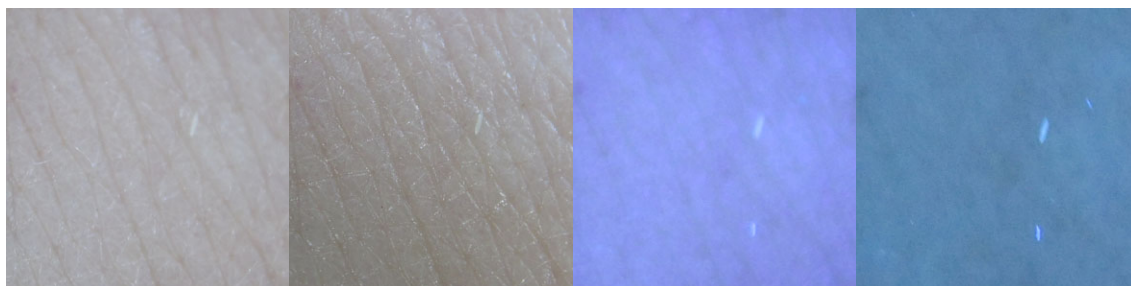
Друго мерење је вршено у средини терапије, након 30 минута удисања кисеоника на терапијском притиску од 222.915 kPa (2.2 АТА). Током терапије се кроз преткомору улазило у комору и на исти начин се обављало фотографисање. У тренутку фотографисања техничар ван коморе је читавао и записивао вредности T_{SpO_2} . Након извршеног фотографисања истраживач би кроз преткомору напуштао комору.

Треће мерење је вршено на самом крају терапије на 101.325 kPa (1 АТА). Након што је терапија завршена, пацијенти који нису предмет истраживања би напустили комору, а испитаницима би се поновило на исти начин фотографисање и техничар би у том тренутку читао са монитора и записао вредност T_{SpO_2} .

Извршено је укупно 133 испитивања са по три мерења за све учеснике у истраживању (пацијенте и контролну групу) по истој процедури. Из истраживања је искључено 17 мерења (16 мушкараца/1 жена), јер су фотографије биле лошег квалитета, тако да није била могућа њихова даља обрада или није било података о вредностима $T_{\text{срO}_2}$.

6.2. Обрада материјала

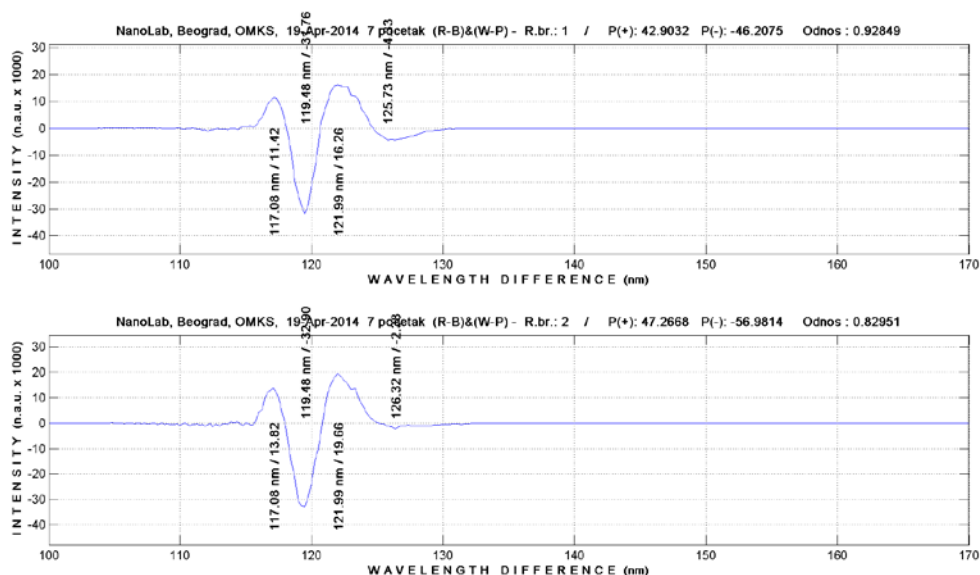
За почетну обраду добијених фотографија коришћен је програм PhotoShop CS5.1 Extended Edition. Кропован је део што ближи центру на димензију 297x297 пиксела са квалитетом 300 dpi (Слика 6.2.). Након одабирања одговарајућег сегмента на првој фотографији у сету за одређено мерење, све остале фотографије су кроповане аутоматски, тако да је узиман идентичан део фотографије, односно коже, у даљу обраду.



Слика 6.2. Кроповане фотографије коже испитаника са слике 6.1. снимљене белом, рефлектованом поларизованом, плавом и UV светлошћу

Након кроповања, добијени исечци фотографија су обрађивани специјално дизајнираним алгоритмом (Koruga et Tomić, 2009) у програму MatLabR2010a у коме се обрађују посебно фотографије снимљене белом и рефлектованом поларизованом светлошћу, а посебно плавом и ултраљубичастом. Као резултат након обраде у наведеном програму добијају се дијаграми који приказују однос парамагнетизма и дијамагнетизма у посматраном узорку и израженом преко разлике таласних дужина црвеног и

плавог канала за белу и рефлектовану поларизовану светлост (R-B)&(W-P) (Слика 6.3.), као и табеларни приказ података у нумеричком облику приказаном у документу „Резултати” за различите канале, како за белу и рефлектовану поларизовану, тако и за плаву и UV светлост.

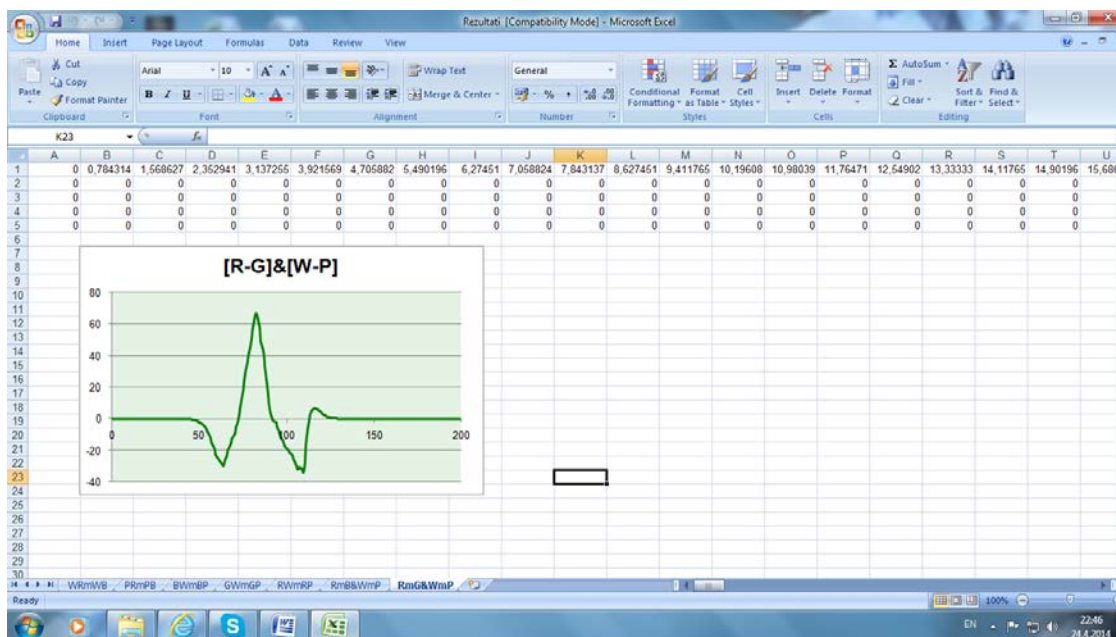


Слика 6.3. Обрађени резултати из две серије фотографија белом и рефлектованом поларизованом светлошћу истог испитаника

Наведени документ садржи странице са резултатима који представљају разлику таласних дужина следећих канала (Слика 6.4.):

1. Црвени канал за белу и поларизовану светлост (RWmRP, односно R(W-P));
2. Црвени и плави канал за белу и поларизовану светлост ((R-B)&(W-P));
3. Разлика црвеног и плавог канала за плаву светлост (UV1(R-B));
4. Разлика црвеног и плавог канала за UV светлост (UV2(R-B));
5. Црвени и зелени канал за белу и поларизовану светлост ((R-G)&(W-P));
6. Разлика црвеног и плавог канала за белу светлост (W(R-B));
7. Разлика црвеног и плавог канала за поларизовану светлост (P(R-B));

8. Плави канал за белу и поларизовану светлост (B(W-P));
9. Разлика зеленог и плавог канала за плаву светлост (UV1(G-B));
10. Разлика црвеног и зеленог канала за UV светлост (UV2(R-G));
11. Разлика зеленог и плавог канала за UV светлост (UV2(G-B));

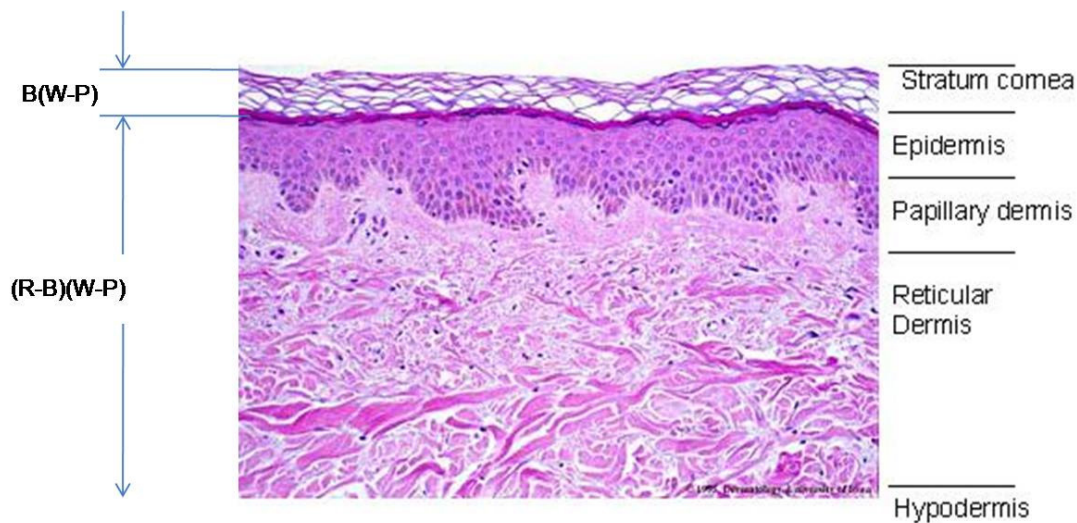


Слика 6.4. Табеларни приказ података из две серије фотографија белом и рефлектованом поларизованом светлошћу у нумеричком облику

Дијаграм на слици 6.4. представља графички приказ средње вредности добијених резултата.

Формиран је документ „Сва мерења” у који су пренети сви подаци за цело истраживање (Слика 6.5.) који је послужио као основ за даљу обраду. У Прилогу 1 дати су графички прикази резултата свих мерења за разлику таласних дужина за црвени и плави канал за белу и поларизовану светлост ((R-B)&(W-P)).

Слика 6.5. Документ у коме су приказани сви резултати за 133 пацијента на почетку, у средини и на крају терапије



Слика 6.6. Разлика беле и поларизоване светлости код плавог канала даје информацију само о првом слоју епидермиса, док разлика црвеног и плавог канала за белу и поларизовану светлост да је информацију о дермису (Koruga et Koruga, 2011)

Иако програм даје резултате за сва три канала (црвени, плави и зелени) и њихове разлике за белу и рефлектовану поларизовану светлост, с

обзиром на наведено у поглављу 4.2.1. за ово истраживање је од највећег значаја разлика црвеног и плавог канала за белу и поларизовану светлост (R-V)&(W-P), јер она даје информацију о стању ткива у области где се дешавају промене током хипербаричне оксигенације због повећања парцијалног притиска кисеоника (Слика 6.6).

Прикупљени подаци су обрађени у програму MathLab како би се добиле средње вредности коефицијената $w(I, \lambda)$ и стандардне девијације за сваки канал и конволуцију канала. Вредност коефицијента $w(I, \lambda)$ је атрактивно-репулзивна (привлачно-одбојна) вредност дејстава у испитиваном материјалу (ткivu), настала као последица динамике спарених (дијамагнетизам) и неспарених (парамагнетизам) електрона.

Опто-магнетни спектар представља низ дискретних бројевних вредности. У циљу редукције броја променљивих које сачињавају овај спектар, а да се при том приближно очува информациони садржај спектра, извршена је апроксимација увођењем спектралних коефицијената.

За сваки опто-магнетни спектар који може да се напише као функција $f(I, \lambda)$, интензитет коефицијента $w(I, \lambda)$ се рачуна по следећем обрасцу:

$$w(I, \lambda) = \left[\frac{|I_+| - |I_-|}{|I_+| + |I_-|} \right] \times \left[\frac{(\lambda_+ - \lambda_-)}{(\lambda_+ + \lambda_-)} \right] \times 100$$

где су:

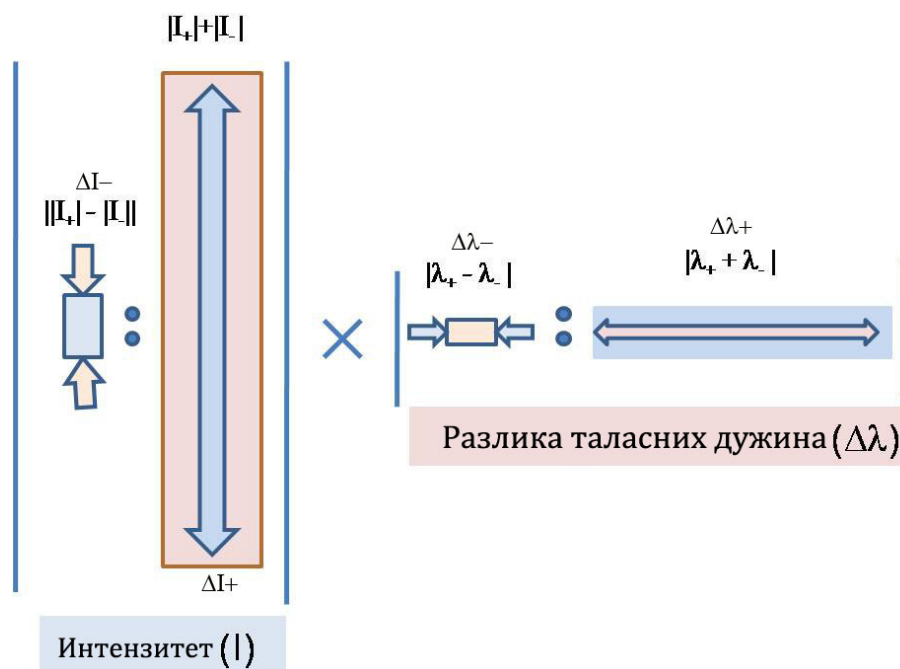
I_+ - интензитет највећег позитивног пика на спектру,

I_- - интензитет највећег негативног пика на спектру,

λ_+ - таласна разлика која одговара највећем позитивном пику на спектру и

λ_- - таласна разлика која одговара највећем негативном пику на спектру.

Са слике 6.7. се види да се интензитет пика рачуна као однос разлике интензитета и збира пикова код + (изнад) и - (испод) апсцисе. Сличан принцип може да се примени и за разлику таласних дужина. У оба случаја имамо „збијање” и „растезање” (атракцију и репулзију) вредности су у једном и другом случају су мањи од 1, па се зато множе са 100.



Слика 6.7. Илустрација начина израчунавања спектралних коефицијената на основу вредности највећег позитивног и негативног пика, као и њима одговарајућих таласних разлика (Koruga et Koruga, 2011)

Повећање вредности коефицијента $w(I, \lambda)$ говори о повећаној динамици парамагнетизма и дијамагнетизма. Према томе, не ради се директно о интензитету њихових вредности, већ о њиховом релативном односу кроз број њихових промена – динамике спаривања и распаривања електрона.

За израчунавање коефицијената направљен је програмски код у MATLAB-у, који за учитане дигиталне слике развија опто-магнетни спектар и даје коефицијент за тај спектар. Ова процедура поновљена је за сва три услова мерења: пре боравка пацијента у комори, у току трајања терапије у хипербаричној комори и после терапије у комори.

Средње вредности добијених коефицијената за сваку од овако добијене три групе, као и стандардне девијације израчунате су коришћењем Excel softvera, Microsoft Office 2010.

7. Резултати и дискусија

У експерименталној групи је током овог истраживања учествовало 66 пацијената (48 мушкараца/18 жена). Од diabetes mellitus-a је било 43 оболела (33 мушкарца/10 жена). Упутне дијагнозе свих учесника дате су у прилогу 3. Просечна старосна доб у групи испитаника је 59 година. Као контролна група учествовало је 10 здравих особа (3 мушкарца/7 жена) просечне старости 44 године.

Извршено је укупно 133 испитивања са по три мерења за све учеснике у истраживању по истој процедури. Као што је наведено из истраживања је искључено 17 мерења код којих су снимљене недовољно квалитетне фотографије или није било података о вредностима T_{spO_2} .

Истраживање је имало два циља:

1. Утврђивање могућности мерења оксигенације ткива методом опто-магнетне спектроскопије;
2. Утврђивање ефеката хипербаричне оксигенације методом опто-магнетне спектроскопије.

Група испитаника предвиђена за истраживање о утврђивању ефеката хипербаричне оксигенације је иницијално имала 27 пацијената, али је само 16 у року предвиђеном за истраживање завршило лечење. Четири пацијента су прекинула са терапијом пре завршеног циклуса од двадесет третмана из здравствених разлога (ради одласка на хируршку интервенцију или виремије која се сматра за релативну контраиндикацију) и изашли су из временског оквира терапије у континуитету. Шест пацијената је завршило лечење са мање од двадесет третмана, а један је започео терапију у Београду, а наставио терапију у одељењу Специјалне болнице за хипербаричну медицину у Врњачкој Бањи. Сва извршена мерења су обрађивана у циљу првог истраживања, без обзира да ли су пацијенти спровели истраживање 1-10-20 до краја или не.

Начин израчунавања коефицијената објашњен у претходном поглављу примењен је за све канале и конволуције канала који су укључивали црвени

канал: R(W-P), (R-B)&(W-P), (R-G)&(W-P), као и за UV осветљења (R-B) за UV1 i UV2.

Средње вредности и девијације коефицијената за сва три услова мерења (пре, у току и после коморе), као и сваки канал и конволуцију канала дати су у Табели 7.1.

Табела 7.1. Средње вредности и стандардне девијације коефицијената $w(I, \lambda)$ за сваки канал и конволуцију канала

		Пре коморе	У комори	После коморе
		100*Коефицијент	100*Коефицијент	100*Коефицијент
R[W-P]	average	3.142364952	3.303319383	3.404303167
	stdev	1.320466709	1.275301563	1.142645622
[R-B]&[W-P]	average	2.049386266	2.037298546	1.898310203
	stdev	0.824885833	0.844082229	0.930654857
[R-G]&[W-P]	average	8.851212317	8.8660069	9.098590904
	stdev	2.021417436	2.11030881	1.66255979
UV1 : R-B	average	1.848875933	1.936545501	1.931159831
	stdev	0.645876501	0.519690693	0.534626035
UV2 : R-B	average	0.668115299	0.581680856	0.620568795
	stdev	0.278918472	0.31905883	0.305236596

Канал R(W-P) у табели 7.1. говори о стању најдубљих слојева, јер црвена светлост најдубље продире у кожу - хиподемис и доње слојеве дермиса. Коефицијент w расте од 3.142 (пре коморе), преко 3.303 (у комори за време третмана) до 3.404 (после третмана). Коефицијент w је укупно порастао за 8.33% што говори о присуству кисеоника у молекуларном облику том делу ткива (с обзиром на то да је хемоглобин потпуно засићен).

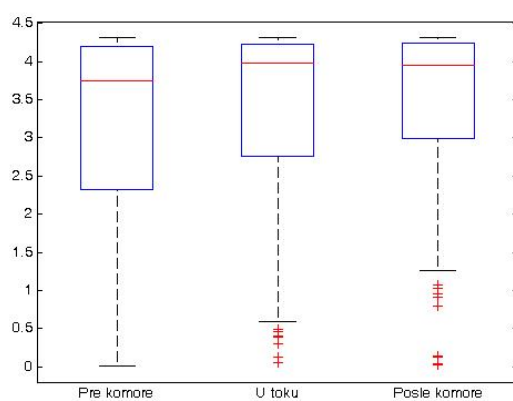
Канал (R-G)(W-P) говори о стању стању коже у средњем и горњем делу дермиса где се налази мрежа капилара. У овом делу коже коефицијент w такође расте од 8.851 (пре коморе), преко 8.866 (у комори за време третмана) до 9.098 (после третмана). Коефицијент w је укупно порастао за 2.79% што говори о даљем присуству кисеоника у молекуларном облику у том делу ткива, али у смањеном обиму. На путу од доњих слојева дермиса ка горњим слојевима дермиса регистровани су значајни ефекти хипербаричне терапије

на оксигенацију ткива. Око 69.33% молекуларног кисеоника који је био на располагању при уласку у доње слојеве дермиса се утрошио за исхрану ћелија у средњем и горњем делу дермиса.

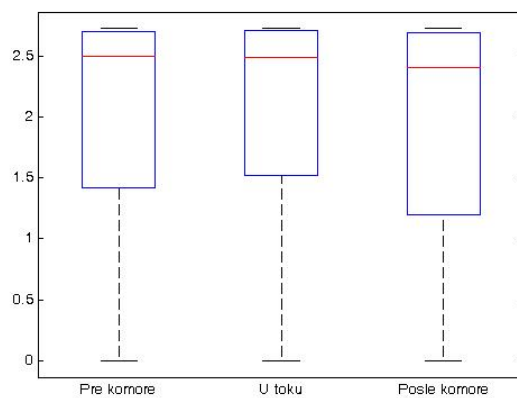
Канал (R-B)(W-P) говори о стању стању коже у епидермису (без капилара) и дермису који садржи капиларе. Коефицијент w најпре благо опада од 2.049 (пре коморе), преко 2.037 (у комори за време третмана) до 1.898 (после третмана). Коефицијент w је укупно смањен за 7.95% што говори да је сав молекуларни кисеоник утрошен и да је његова интеракција са ткивом довела до оксигенације ткива, тј. да је ткиво постало више дијамагнетично, јер се молекуларни кисеоник (парамагнетик) везао у ткиву и своја два неспарена електрона предао једињењима унутар ткива и ћелије. Хипербарична оксигенација је на крају је довела до повећаног дијамагнетизма ткива, јер се молекуларни кисеоник утрошио у метаболичким процесима.

Будући да средња вредност и стандардна девијација као статистичке величине не пружају довољан број података, односно имају ограничену дескриптивну моћ, урађена је још једна врста анализе вредности добијених коефицијената коришћењем технике „box-plot” (Слика 7.1-7.5). Овај начин приказивања је веома подесан тип графичког приказивања груписања нумеричких података који омогућавају увид у варијабилност бројевних података и да послуже за идентификацију показатеља, односно у овом случају коефицијената који јако одступају од средње вредности. „Box plot” врло прегледно може да покаже разлике између различитих популација (у овом случају популација коефицијената за пацијенте пре боравка, у току и након терапије у комори), што и јесте један од циљева овог истраживања.

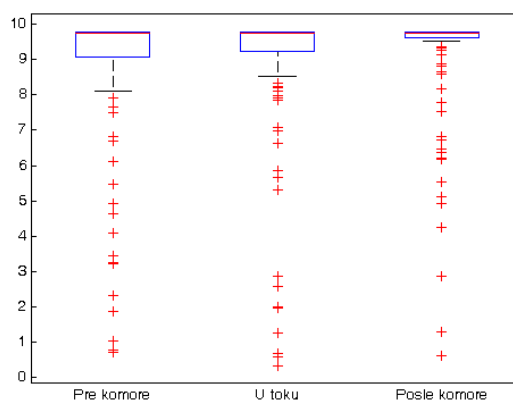
За генерисање box плотова коефицијената коришћен је MATLAB.



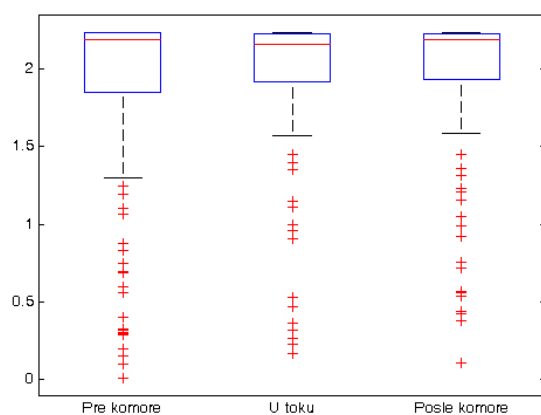
Слика 7.1. „Box-plot” – коефицијенти за црвени канал R[W-P]



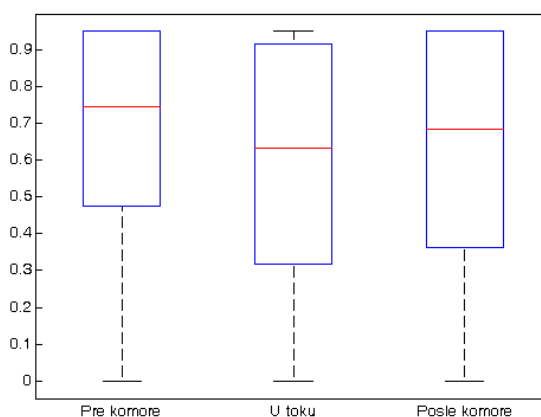
Слика 7.2. „Box-plot” – коефицијенти за [R-B]&[W-P]



Слика 7.3. „Box-plot” – коефицијенти за [R-G]&[W-P]



Слика 7.4. „Box-plot” за коефицијенте UV1: [R-B]



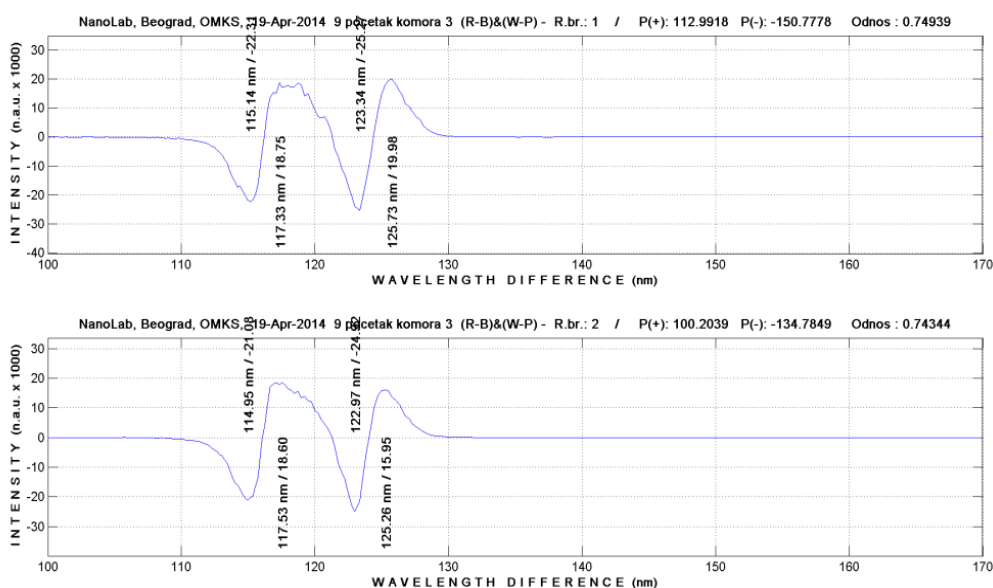
Слика 7.5. „Box-plot” за коефицијенте UV2: [R-B]

На основу добијених резултата потврђено је да је даљу обраду података најсврсисходније радити за разлику таласних дужина црвеног и плавог канала за белу и поларизовану светлост (R-B)&(W-P) који су и дати у Прилогу 1, затим R(W-P) и на крају (R-G)(W-P).

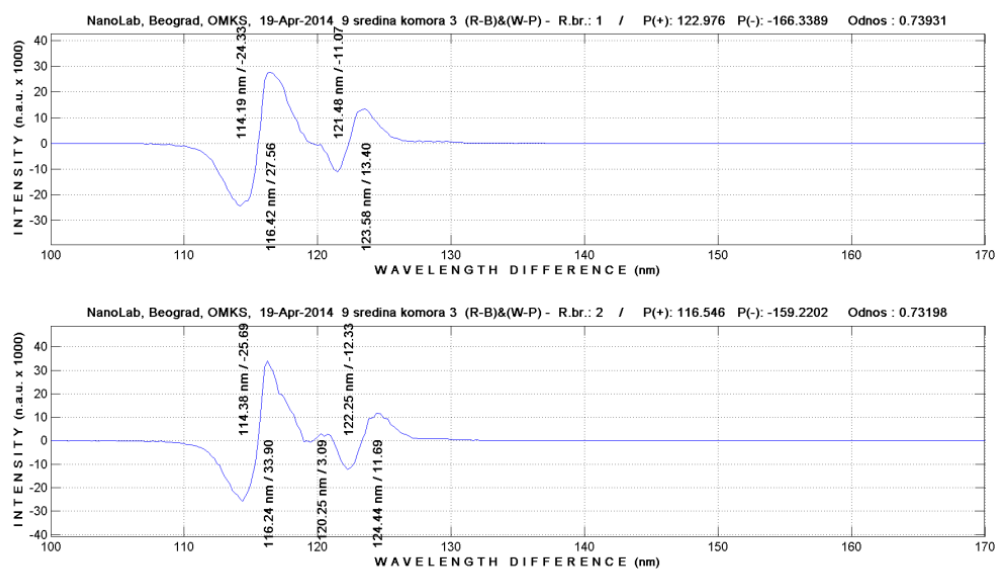
За све учеснике су у Прилогу 2 табеларно приказане вредности површина захваћених кривом у парамагнетној и дијамагнетној области координатног система, њихови односи као и вредности $T_{\text{срO}_2}$.

7.1. Утврђивање могућности мерења оксигенације ткива методом опто-магнетне спектроскопије

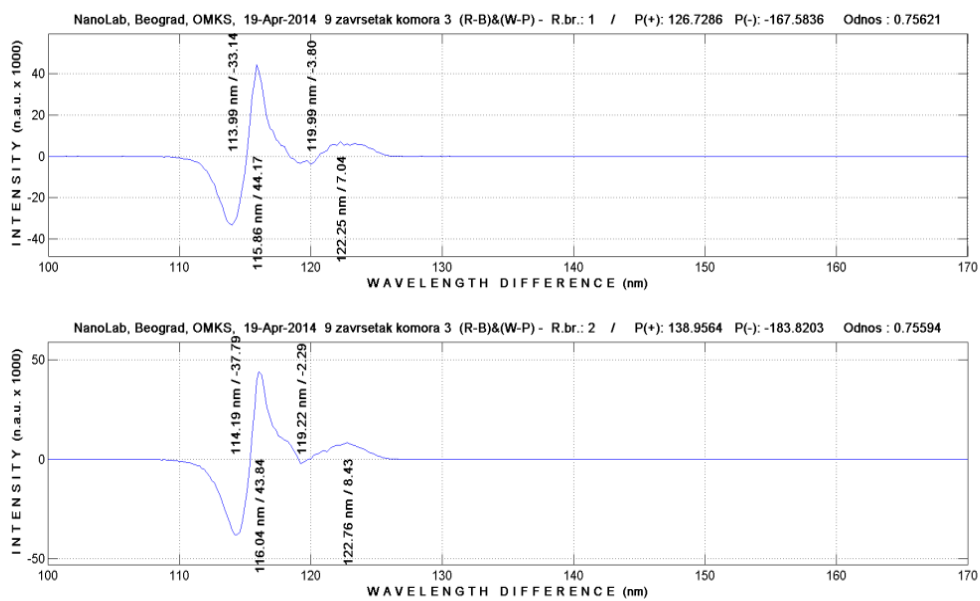
Посматрањем дијаграма који приказују два узастопна мерења спроведена код једног субјекта у временском оквиру од једног минута (колико је приближно потребно да се направе две серије од по четири фотографије) (Слика 7.6. а, б, в и слика 7.7. а, б, в) уочено је да је метода ОМИС регистровала динамику коже и код пацијената и код субјеката из контролне групе. Промене су мале, али уочљиве у сваком сегменту. Измењене су вредности минимума и максимума, њихов положај у односу на апсцису, вредности површина и њихови количници.



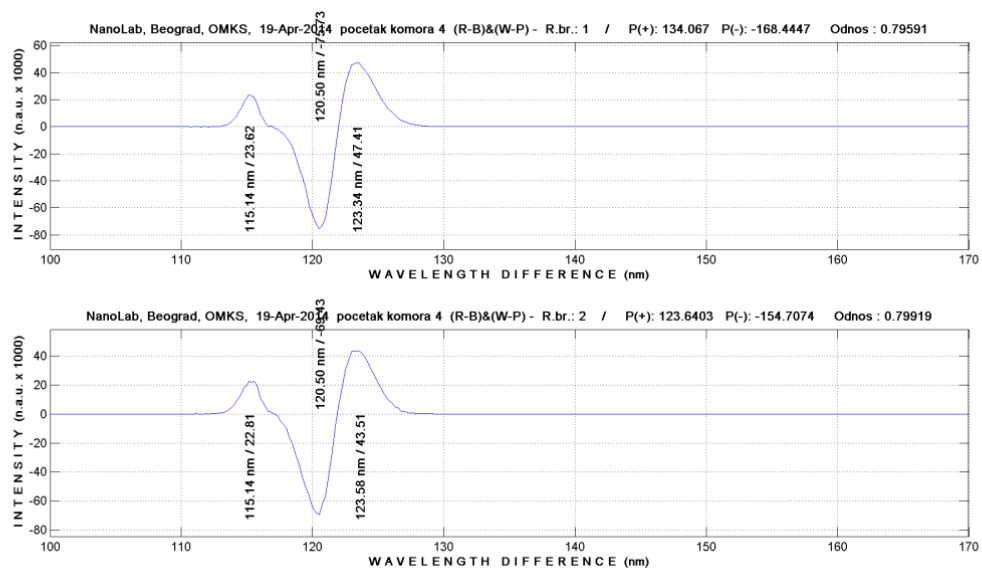
Слика 7.6.а) ОМИС дијаграми пацијента у комори 3 место 9, почетак терапије



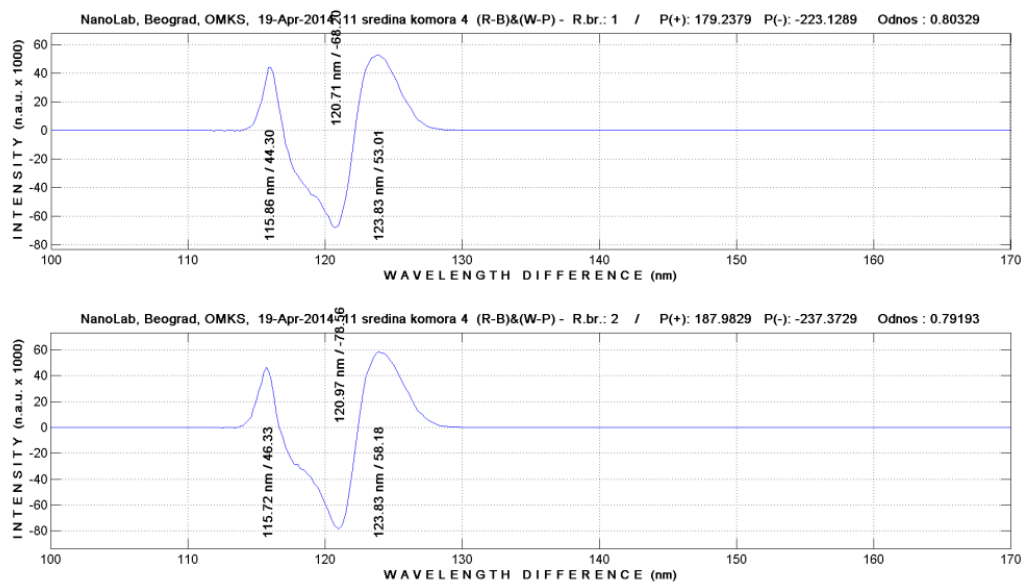
Слика 7.6.б) ОМИС дијаграми пацијента у комори 3 место 9, средина терапије



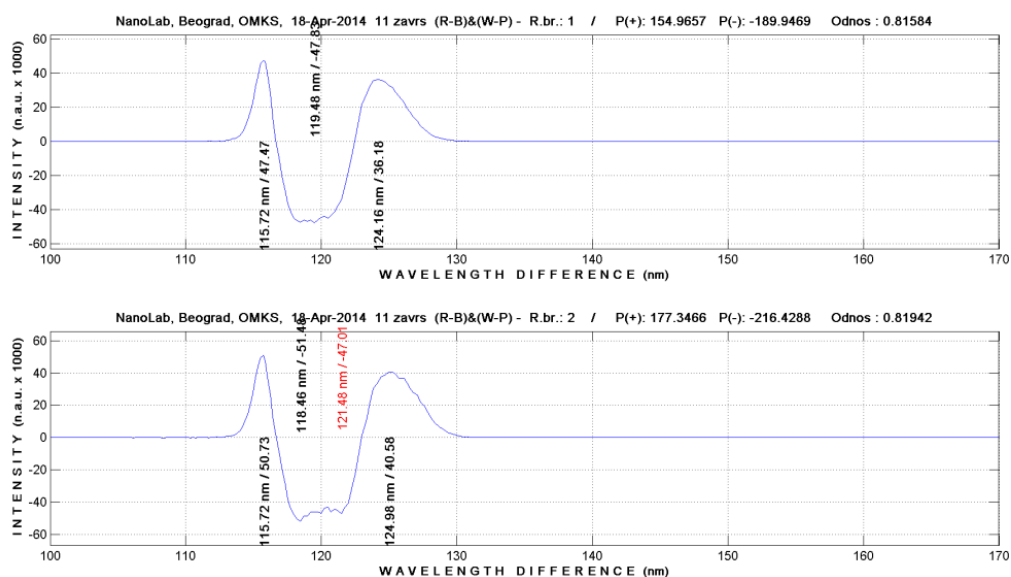
Слика 7.6.в) ОМИС дијаграми пацијента у комори 3 место 9, завршетак терапије



Слика 7.7.а) ОМИС дијаграми контролног субјекта у комори 4 место 11, почетак терапије



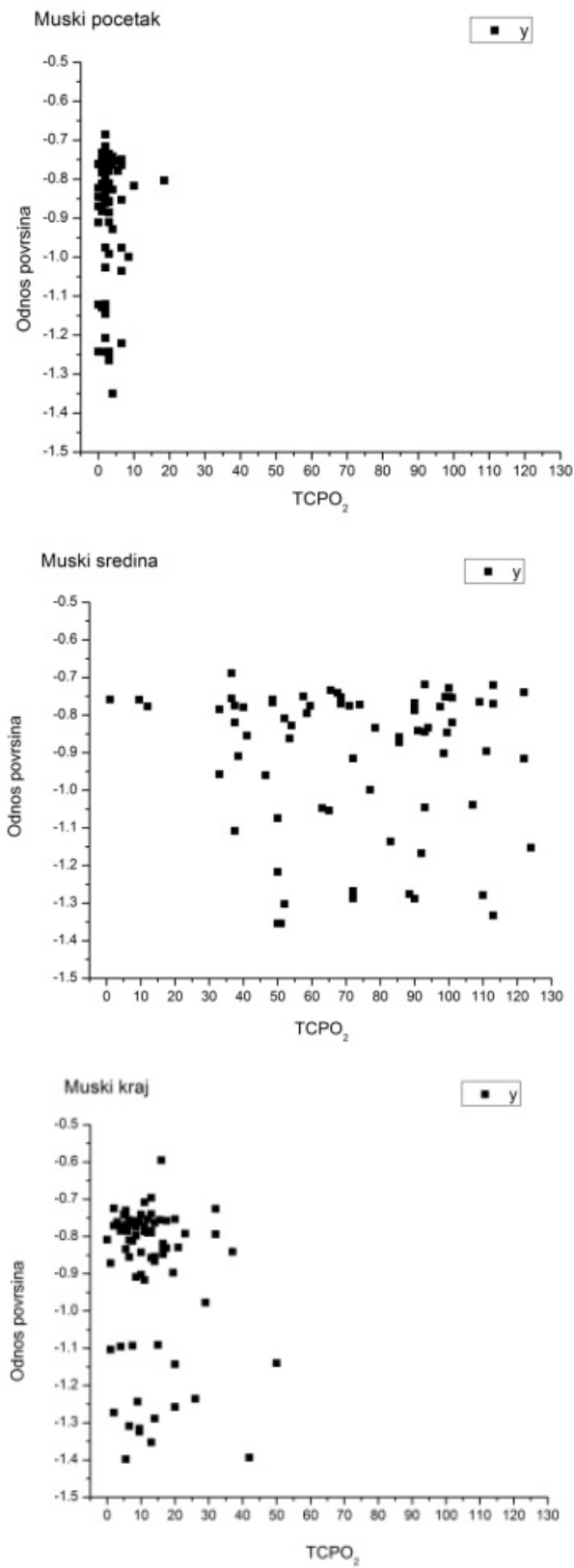
Слика 7.7.б) ОМИС дијаграми контролног субјекта у комори 4 место 11, средина терапије



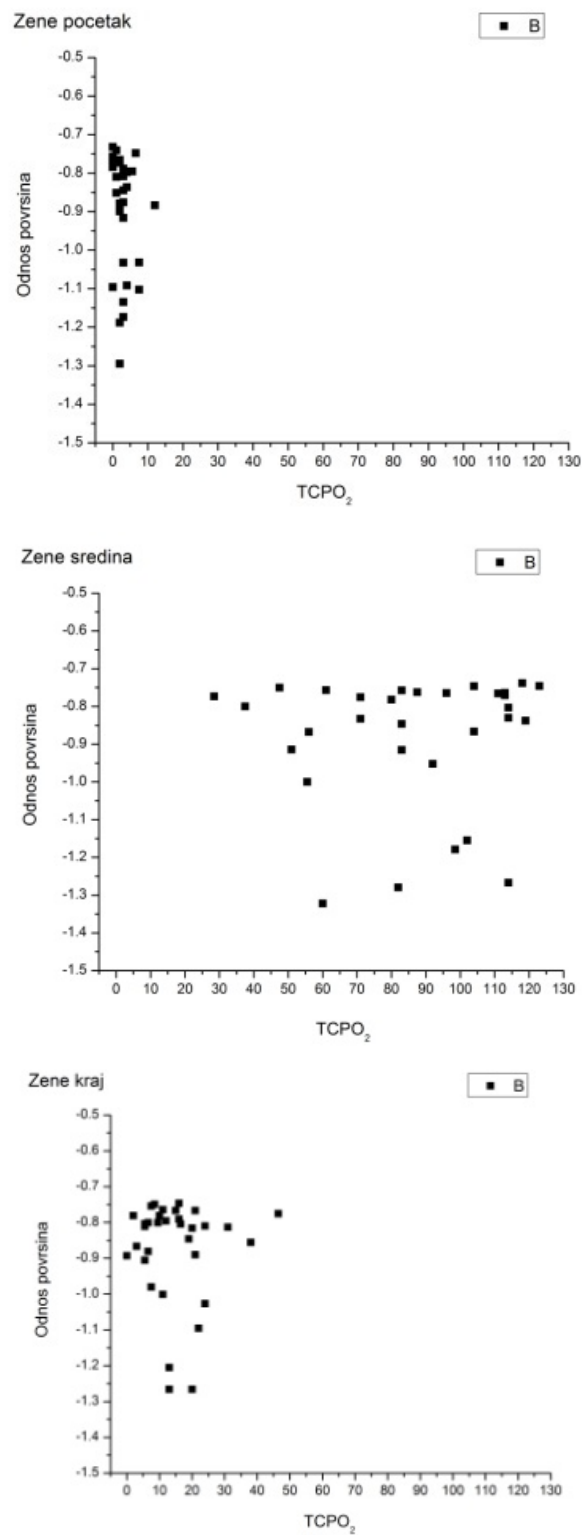
Слика 7.7.в) ОМИС дијаграми контролног субјекта у комори 4 место 11, завршетак терапије

Насупрот томе, разлике у дијаграмима које постоје између мерења почетак/средина/завршетак терапије, су много уочљивије и оне могу искључиво да буду резултат доступности кисеоника у ткиву и промене притиска, јер ниједан други параметар није измењен (Слике 7.6 и 7.7.).

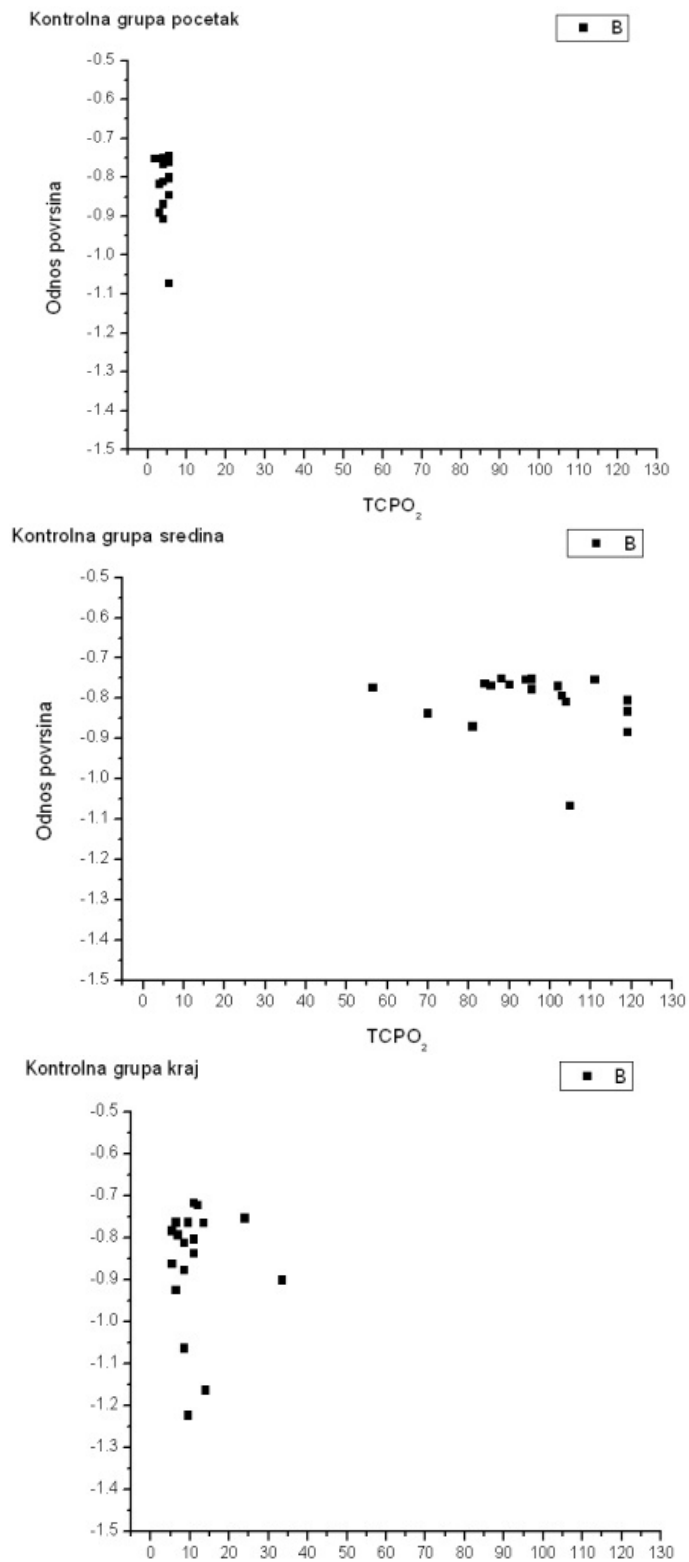
Пацијенти су груписани по полу и упоређивани су њихови њихови дијаграми. У прилогу 2 су табеларно за све учеснике у истраживању приказане вредности површина обухваћених кривом изнад и испод апсцисе и њихов количник, док су све вредности $T_{\text{срO}_2}$ дате у табели П1 у Прилогу 1. Добијени резултати корелације између односа површина захваћених кривом и вредности $T_{\text{срO}_2}$ су приказани у дијаграмима на сликама 7.8-7.10. Иако према (Hart et Strauss, 2007) методом масене спектроскопије утврђено да постоје разлике у нивоу оксигенације ткива и одзиву на хипербаричну терапију у зависности од пола пацијента, оне нису уочене током истраживања.



Слика 7.8. Односи коефицијената површина и вредности $TcpO_2$ код пацијената мушког пола



Слика 7.9. Односи коефицијената површина и вредности ТсрО₂ код пацијената женског пола



Слика 7.10. Односи коефицијената површина и вредности $TcpO_2$ код субјеката из контролне групе

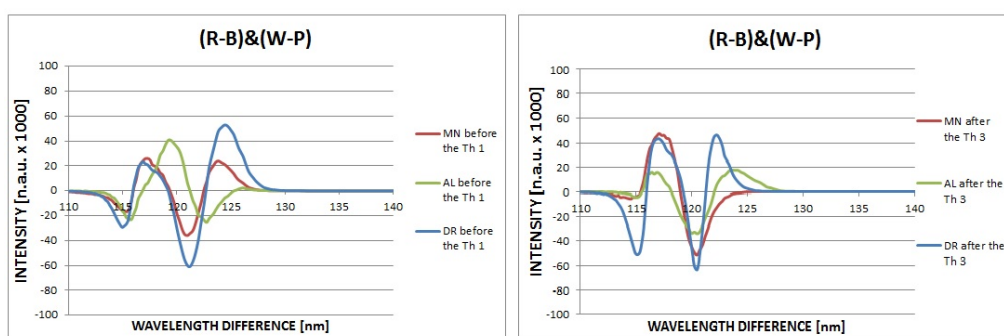
ОМИС метода је код свих испитаника показала реакцију на повишене концентрације молекуларног кисеоника у ткиву. Иако је било великих осцилација у вредностима површина (Прилог 2 са вредностима површина за све пацијенте) није било велике разлике у коефицијентима, јер су и парамагнетна и дијамагнетна компонента или обе расле или обе опадале. Пораст парамагнетне компоненте је био очекиван због парамагнетних својстава молекуларног кисеоника чије је присуство регистровано апаратом за транскутано мерење парцијалног притиска кисеоника у ткиву. Други елементи који су такође са парамагнетним својствима, а њихова појава је индукована ХБО терапијом, су реактивне врсте кисеоника и азота (ROS и RNS) (Thom, 2009; Efrati et al., 2009). Насупрот парамагнетним елементима, током ХБО терапије се повећава број и дијамагнетних елемената тиме што је хемоглобин у потпуности сатурисан чиме је постао дијамагнетик за разлику од деоксихемоглобина са почетка терапије који је парамагнетик.

Након обраде постојећих података није било могуће успоставити директну везу између вредности површина или њихових количника са вредностима $TspO_2$, јер ХБО терапија у организму не доприноси искључиво оксигенацији ткива, већ изазива већи број процеса (Ekanayake et Doolette, 2001; Al-Waili et al., 2006; Wilkinson et al., 2012) који утичу на метаболизам и однос парамагнетизам/дијамагнетизам. Неки од ових процеса методом ОМИС могу да се региструју, али је само присуство молекуларног кисеоника замагљено и није га могуће издвојити из целокупног процеса који се одвија у ткиву. Један од разлога оваквог стања је и чињеница да кисеоник у молекуларном облику брзо ступа у реакцију са другин хемијским једињењима у ткиву, па ОМИС-ом добијамо увид у стање ткива у одређеном тренутку, а не појединих његових компоненти.

7.2. Утврђивање ефеката хипербаричне оксигенације методом опто-магнетне спектроскопије

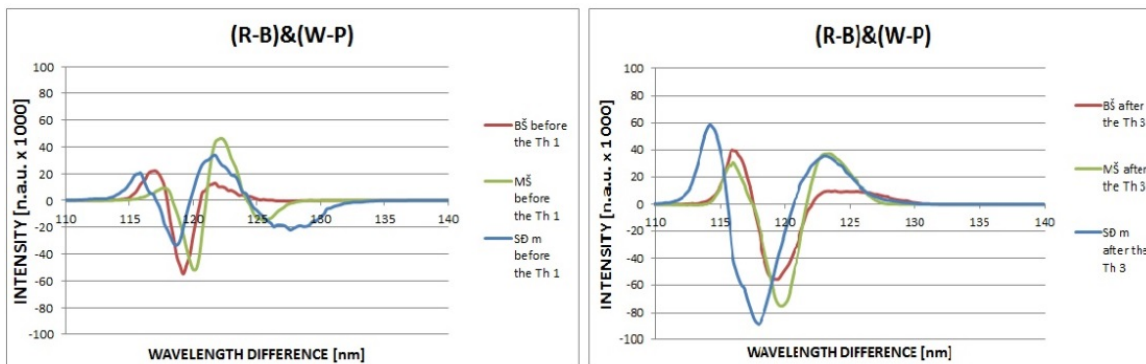
Током година су вршена многа истраживања која доказују ефикасност хипербаричне оксигенације у лечењу различитих обољења (Abidia et al., 2003; Zamboni et al., 2003; Thom, 2011; Niinikoski, 2010; Schreml et al., 2010). По први пут је за утврђивање ефикасности коришћена ОМИС метода, чије су могућности примене у медицини до сада истражене само у области утврђивања карактеристика епидермалног слоја коже (Koruga et al., 2012).

Метода опто-магнетне спектроскопије је показала резултате у утврђивању ефеката ХБО терапије. У сврху овог истраживања анализирани су подаци 16 пацијената којима су мерења вршена током прве, десете и двадесете ХБО терапије. Њихови резултати су поређени са резултатима контролне групе којима су мерења вршена под истим условима три пута у истим временским интервалима, али нису у међувремену имали ХБО третмане, дакле субјекти из контролне групе су кисеоник удисали само приликом мерења.

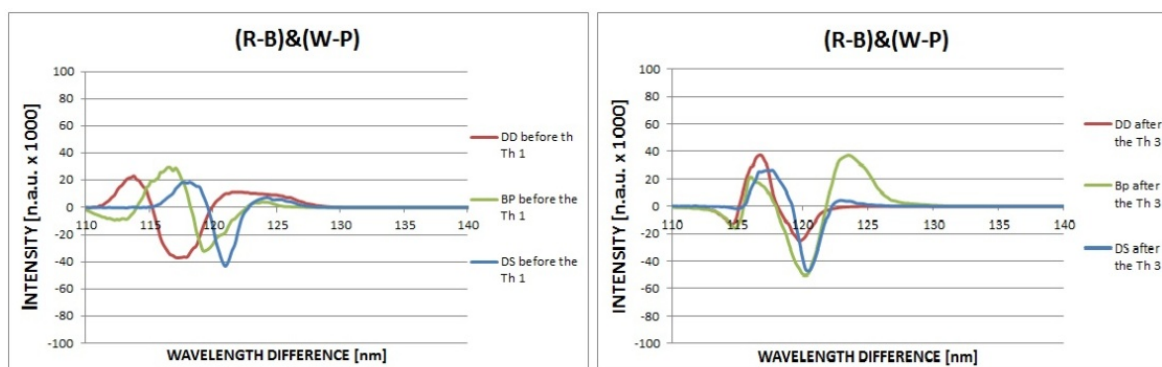


Слика 7.11. ОМИС дијаграми испитаника из контролне групе пре првог и након двадесетог дана

Поређени су дијаграми на почетку првог мерења и на крају трећег мерења. Уочене су разлике између пацијента са дијагнозом diabetes mellitus и пацијената са другим дијагнозама. Пацијенти са дијабетесом су имали дијаграме са мањим амплитудама од пацијената са другим обољењима.

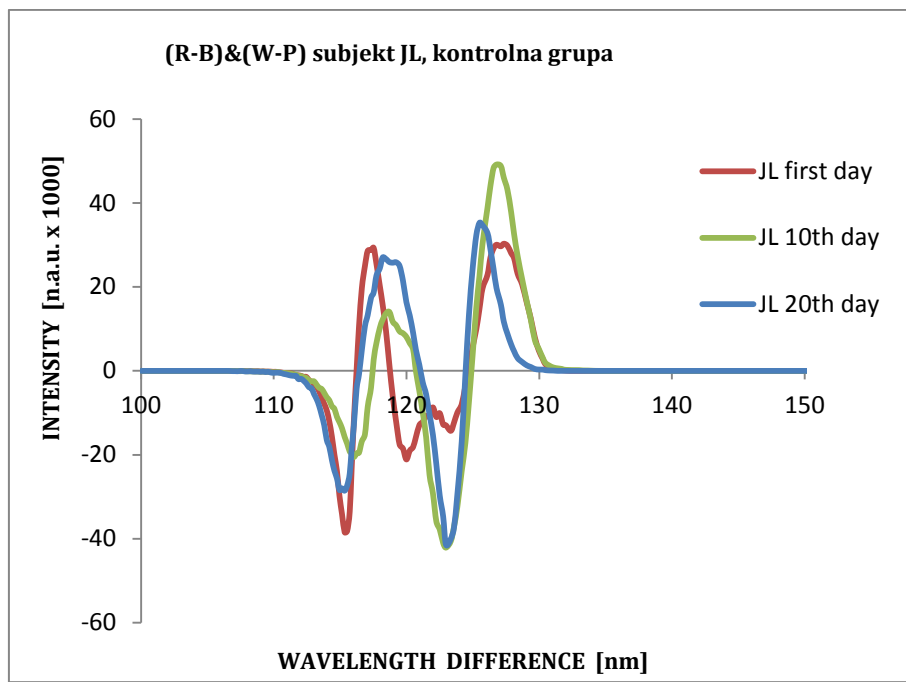


Слика 7.12. ОМИС дијаграми пацијената који не болују од дијабетеса пре прве и после двадесете терапије

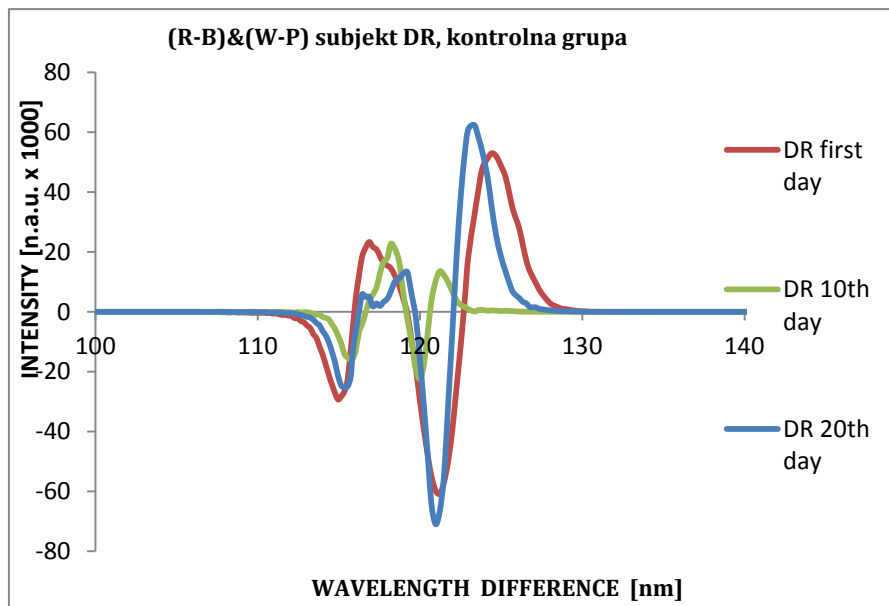


Слика 7.13. ОМИС дијаграми пацијената који болују од дијабетеса пре прве и после двадесете терапије

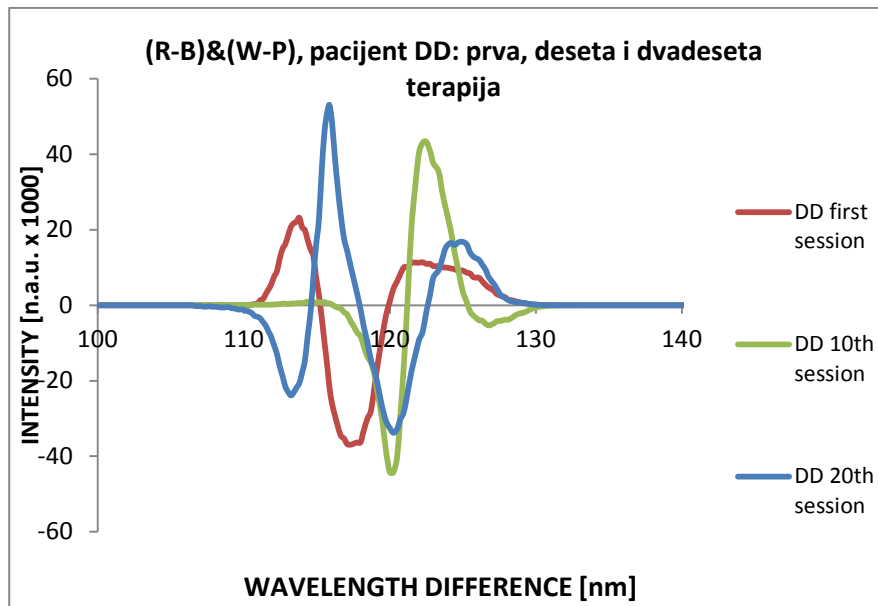
Уочено је да су дијаграми особа из контролне групе уређенији током целог истраживања (слика 7.14.) и са малим варијацијама, док код пацијената то није био случај (слика 7.15.).



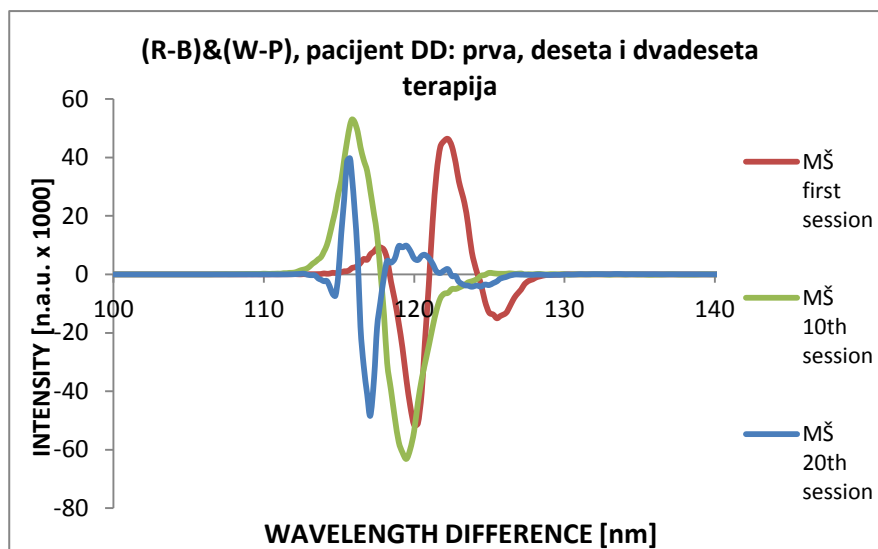
Слика 7.14.а) Дијаграм испитаника Ј.Л. из контролне групе, женског пола, приликом прве, десете и двадесете терапије



Слика 7.14.б) Дијаграм испитаника Д.Р. из контролне групе, мушког пола, приликом прве, десете и двадесете терапије



Слика 7.15.а) Дијаграм пацијента Д.Д. (мушког пола, диабетичар) приликом прве, десете и двадесете терапије



Слика 7.15.б) Дијаграм пацијента М.Ш. (женског пола, не-диабетичар) приликом прве, десете и двадесете терапије

Вредности карактеристичних екстремума за по три случаја чији су дијаграми приказани на сликама 7.11-7.13 су приказана у табелама 7.2-7.4.

Табела 7.2: Разлике таласних дужина и интензитети приказани за карактеристичне екстремуме за три испитаника из контролне групе

	subject 1				subject 2				subject 3			
	Početak terapije		Završetak terapije		Početak terapije		Završetak terapije		Početak terapije		Završetak terapije	
	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]
peak 1	114.760	-27.169	114.949	-50.226	115.341	-26.576	114.760	-4.183	114.760	-14.283	114.189	-4.981
peak 2	116.637	21.320	116.637	41.228	119.220	40.768	116.241	25.224	116.870	23.351	116.870	45.762
peak 3	120.968	-59.897	120.245	-60.179	122.505	-11.402	119.991	-44.789	120.708	-34.856	120.245	-49.711
peak 4	124.161	51.257	121.992	44.356	125.497	0.604	123.343	16.903	123.343	31.906	123.579	-2.185

Табела 7.3: Разлике таласних дужина и интензитети приказани за карактеристичне екстремуме за не-диабетичаре

	pacijent 1 MŠ				pacijent 2 BŠ				pacijent 3 SD			
	Početak terapije		Završetak terapije		Početak terapije		Završetak terapije		Početak terapije		Završetak terapije	
	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]
peak 1	117.330	7.865	115.725	29.000	116.870	21.999	115.725	35.433	115.533	19.619	113.994	55.326
peak 2	119.991	-51.528	119.480	-73.687	119.220	-54.887	118.967	-54.288	118.455	-31.946	117.528	-83.751
peak 3	121.992	45.670	122.973	37.139	121.224	11.213	122.764	8.257	121.224	30.491	112.764	34.531
peak 4	125.260	-13.746	/	/	/	/	128.373	4.086	127.329	-19.950	128.715	2.134

Табела 7.4: Разлике таласних дужина и интензитети приказани за карактеристичне екстремуме за диабетичаре

	pacijent 1 DD				pacijent 2 BP				pacijent 3 DS			
	Početak terapije		Završetak terapije		Početak terapije		Završetak terapije		Početak terapije		Završetak terapije	
	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]	w [nm]	I [a.u.]
peak 1	113.421	21.738	114.189	-9.923	112.461	-8.725	114.571	-13.490	117.737	18.524	114.571	-1.181
peak 2	117.330	-36.931	116.423	34.668	116.423	29.326	116.241	16.241	120.708	-39.044	117.079	26.005
peak 3	120.968	10.090	119.480	-22.107	119.220	-31.797	120.498	-47.428	/	/	120.245	-46.190
peak 4	/	/	/	/	/	/	123.343	36.673	/	/	112.764	4.114

Уочено је да се код обе групе пацијената облик криве приближава облику криве код субјеката из контролне групе. Такође је уочено да се

положај првог екстремума код обе групе пацијената приближава вредностима из контролне групе, с том разликом што код не-дијабетичара оне опадају, а код дијабетичара расту.

Као закључак се може извести да би метода опто-магнетне спектроскопије могла да се користи за утврђивање стања у ткиву и дискретно праћење стабилизације његовог стања и самим тим и ефеката хипербаричне оксигенације. Група од 16 испитаника није довољна да би могли да се донесу детаљнији закључци и потребно је истраживање обавити на већем броју пацијената.

Закључак

1. За утврђивање ефеката хипербаричне оксигенације по први пут је коришћена метода опто-магнетне спектроскопије на узорку од 76 испитаника (пацијенти: 48 мушкараца/18 жена и контролна група: 3 мушкарца/7 жена).
2. Молекуларни кисеоник је парамагнетик, који када се везује за ткиво своја два неспарена електрона предаје другим јонизованим атомима и молекулима, тако да ткиво мења своја својства и постаје мање парамагнетично или постаје дијамагнетик.
3. У случају када молекуларни кисеоник ступа у реакцију са парамагнетиком као што је то редуковано гвожђе (Fe^{2+}) у хемоглобину, тада два парамагнетика засићеном хемоглобину дају својства дијамагнетика.
4. У дисертацији је примењен метод анализе резултата ОМИС методе, датих у Excel фајловима и приказаних у дијаграмима, на бази апсолутних вредности збира, односно разлике интензитета пикова (*n.a.u.*) и разлике таласних дужина (*nm*), као параметра $w [w(I, \Delta\lambda)]$, којим се мери релативна промена парамагнетизма/дијамагнетизма (магнетне суцептибилности) мереног узорка.
5. Ткиво (вискоеластична материја) може са аспекта дијамагнетизма и парамагнетизма да буде у неколико основних стања:
5.1 *Ткиво је високог степена дијамагнетично (магнетна суцептибилност мања од 10^{-5}). У овом случају молекуларни кисеоник не ступа (или ступа веома мало) у реакцију са ткивом које је у потпуности стабилно као дијамагнетик (код дијамагнетика скоро сви електрони су спарени). Измерена промена стања ткива дијамагнетизам/*

парамагнетизам односи се превасходно на присуство молекуларног кисеоника у чистом стању.

5.2 *Ткиво је средњег степена дијамагнетично (магнетна сусцептибилност осцилује измђу 10^{-5} - 10^{-2}).* Молекуларни кисеоник ступа у реакцију са ткивом које има средњу вредност дијамагнетика. Измерена промена смањења дијамагнетизма и прелазак ткива у парамагнетизам (повећан број неспарених електрона) односи се превасходно на делимично везивање молекуларног кисеоника са ткивом и делимично присуство молекуларног кисеоника у чистом стању.

5.3 *Ткиво је слабо дијамагнетично (магнетна сусцептибилност осцилује измђу 10^{-2} - 10^0).* Молекуларни кисеоник ступа у реакцију са ткивом које има слаба дијамагнетна својства. Измерена промена смањења дијамагнетизма и скоро обавезан прелазак ткива у парамагнетизм односи се превасходно на потпуно везивање једног дела молекуларног кисеоника са ткивом и повећано присуство молекуларног кисеоника у чистом стању.

5.4 *Ткиво варира између слабо дијамагнетног и слабо парамагнетног (магнетна сусцептибилност осцилује измђу 10^{-2} - 10^2).* Молекуларни кисеоник ступа у реакцију са ткивом које има слаба дијамагнетна својства. Измерена слаба осцилаторна промена смањења и повећања дијамагнетизма, односно говори о брзо изменљивом нековалентном везивању молекуларног кисеоника са ткивом и/или разградњи молекуларног кисеоника у метаболичким процесима. Постоји изразита динамика измене спарених и неспарених електрона.

5.5 *Ткиво је слабо парамагнетично (магнетна сусцептибилност измђу 10^0 - 10^2).* Измерена промена парамагнетизма говори о присуству невезаног молекуларног кисеоника или његовом везивању за структуре ткива које доводе до повећања парамагнетизма.

5.6 *Ткиво је средње парамагнетно (магнетна сусцептибилност измђу 10^2 - 10^5).* Измерена промена парамагнетизма говори о повећаном присуству молекуларног кисеоника или његовом знатнијем везивању за структуре ткива које доводе до повећања парамагнетизма.

5.7 Ткиво је јако парамагнетно (магнетна суспензибилност већа од 10^5).

Измерена промена парамагнетизма говори о примарно повећаном присуству молекуларног кисеоника или његовом не везивању за структуре ткива које доводе до повећања парамагнетизма, односно успостављања дијамагнетизма, као што је то случај са редукованим гвожђем (Fe^{2+}) у хемоглобину.

6. Сагласно постављеним циљевима истраживања у Поглављу 3, може се закључити да:

1. Опто-магнетна спектроскопија показује да постоји разлика у стању ткива (парамагнетизам/дијамагнетизам) када није било и када је било допремања молекуларног кисеоника. Мерења су вршена пре третмана, у току третмана и непосредно после третмана. Добијени су следећи резултати релативне промене коефицијента w :

Посматрани канал	Истраживано ткиво	Пре третмана	За време третмана	После третмана	Промена пре/на крају третмана (%)
R(W-P)	Доњи део дерма	3.142	3.303	3.404	8.33
(R-G)(W-P)	Средњи и горњи део дерма	8.851	8.866	9.098	2.79
(R-B)(W-P)	Епидерм и дерм	2.049	2.037	1.898	- 7.95

2. Опто-магнетном спектроскопијом је могуће у дужем временском периоду утврдити ефекте хипербаричне оксигенације на бази мерења ОМИС параметара на почетку терапије, након 10 и након 20 третмана у хипербаричној комори.

Научни доприноси:

1. Први пут је ОМИС методом истраживана интеракција ткива (вискоеластичне материје: 65% вода и 35% чврсте материје) и гасова (100%, молекуларног кисеоника). Опто-магнетном спектроскопијом је

показано да постоји разлика у стању ткива (спарених и неспарених електрона, односно парамагнетизама/дијамагнетизама ткива) када није било и када је било допремања молекуларног кисеоника. Коефицијент $w(I, \Delta\lambda)$, којим се мери степен промене парамагнетизма/дијамагнетизма (магнетне сусцептибилности) мереног узорка пре и после хипербаричне оксигенације, разликовао се: (1) за доње слојеве дермиса, где је хемоглобин потпуно засићен кисеоником, за 8,33%, (2) за средњи и горњи део дермиса за 2,79%. Мада је оксигенација ткива смањила коефицијент $w(I, \Delta\lambda)$ за 5,54% у овом делу ткива постоји одговарајућа количина молекуларног кисеоника. Када се узму у обзир епидерм и дерм, тада се добија резултат да је коефицијент $w(I, \Delta\lambda)$ смањен за 7,95% што значи да је у ткиву након 70 минута третмана вредност коефицијента w само 0,38% (односно 4,56% је остало молекуларног кисеоника у односу на почетно стање уласка у ткиво, доњи део дермиса). Другим речима успешност хипербаричне оксигенације је 95,44%.

2. Опти-магнетном спектроскопијом је потврђено да и у дужем временском периоду постоје ефекти хипербаричне оксигенације на почетку терапије, након 10 и након 20 третмана у хипербаричној комори.

Резултати истраживања из докторске дисертације презентовани су и публиковани у:

1. Mariana Sedlar, Gorana V. Nikolic, Aleksandra Dragicevic, Djuro Koruga, Opto-magnetic imaging spectroscopy in characterization of the tissues during hyperbaric oxygen therapy, Војносанитетски преглед, потврда да је рад прихваћен за штампу од 17.07.2014. године
2. М. Седлар, Ј. Мунђан, Ђ. Коруга: Истраживање ефеката терапије хипербаричне оксигенације коришћењем опти-магнетне спектроскопије, Међународни научни скуп „Савремени материјали 2012”, Бања Лука, Република Српска, јул 2012

Литература

1. Abidia A, Laden G, Kuhan G, Johnson BF, Wilkinson AR, Renwick PM, Masson EA, McCollum PT (2003) The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Ischaemic Diabetic Lower Extremity Ulcers: a Double-blind Randomised-controlled Trial, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, Vol. 25, 2003, p513-518
2. Al-Waili NS, Butler GJ, Beale J, Abdullah MS, Finkelstein M, Merrow M, Rivera R, Petrillo R, Carrey Z, Lee B, Allen M (2006) Influences of Hyperbaric Oxygen on Blood Pressure, Heart Rate and Blood Glucose Levels in Patients with Diabetes Mellitus and Hypertension, *Archives of Medical Research* 37, p991-997
3. Babić M i koautori (1999) *Medicinski leksikon*, Obeležja, Beograd
4. Bakker A, Smith B, Ainslie P, Smith K (2012) Near-Infrared Spectroscopy, Applied Aspects of Ultrasonography in Humans, Prof. Philip Ainslie (Ed.), Available from: <http://www.intechopen.com/books/applied-aspects-of-ultrasonography-in-humans/near-infrared-spectroscopy>, downloaded april 15 2014
5. Bakker DJ (2002) Hystory of Hyperbaric Medicine and Surgery. In Bakker DJ, Cramer FS: *Hyperbaric Surgery*: Best Publishing Company, Flagstaff, p1-23
6. Band YB (2007) *Light and Matter Electromagnetism, Optics, Spectroscopy and Lasers*, John Wiley and Sons, Chicester, England, p104
7. Bashkatov AN, Genina ES, Kochubey VI, Tuchin VV (2005) Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm, *J. Phys. D: Appl. Phys* (38), 2005, p2543-2555
8. Bassett BE, Bennett PB (1988) Introduction in Physical and Physiological Bases of Hyperbaric Therapy. In Davis JC, Hunt TK: *Hyperbaric Oxygen Therapy*; Undersea Medical Society, Inc., Maryland, p11-24
9. Bouchel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjær M (2001) Monitoring Tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001, 11, p213-222

10. Breathnach CS (1972) The Development of Blood Gas Analysis, *Med Hist.*, Jan 1972, 16(1), p51-62
11. Clark D (2008) History of Hyperbaric Therapy. In Neuman TS, Thom SR (ed.): *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2008, p3-23
12. Davidson MW (2009) Sir David Brewster, Microscopy: Kaleidoscope, Stereoscope, Polarized Light. *Labmedicine*, Vol. 40 No 9, September 2009, p563-564
13. Delpy DT, Cope M (1997) Quantification in tissue near-infrared spectroscopy. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B: Biological Sciences*, 352, p649-659
14. Edmonds C, Christopher L, Pennefather J (1992) *Diving and Subaquatic Medicine*; Butterworth-Heinemann, Oxford, p481-499
15. Efrati S, Gall N, Bergan J, Fishlev G, Bass A, Berman S, Abuhamad R, Feigenzon M, Weissgarten J (2009) Hyperbaric oxygen, oxidative stress, NO bioavailability and ulcer oxygenation in diabetic patients, *Undersea&Hyperbaric Medicine*, Vol.36, No. 1, p1-12
16. Ekanayake L, Doolette DJ (2001) Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment On Blood Sugar Levels and Insulin Levels in Diabetics, *South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) Journal*, Volume 31 No.1 March 2001,p16-20
17. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Quarantiello A, Curci V, Morabito A (2007) Predictive values of transcutaneous oxygen tension for above-the-ankle amputation in diabetic patients with critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.*; 33:731–736
18. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V (2004) Principles, techniques and limitations of near infrared spectroscopy, *Can J Appl Physiol*, 2004 Aug, 29(4), p463-487
19. Fife CE, Buyukcakil C, Otto GH, Sheffield PJ, Warriner RA, Love TL et al. (2002) The predictive value of transcutaneous oxygen tension measurement in diabetic lower extremity ulcers treated with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective analysis of 1,144 patients, *Wound Repair and Regeneration*, Vol: 10, No. 4, p198-207, 2002
20. Fife CE, Smart DR, Sheffield PJ, Hopf HW, Hawkins G, Clarke D (2009) Transcutaneous Oximetry in Clinical Practice: Consensus statements from and

- expert panel based on evidence, *Undersea&Hyperbaric Medicine*, Vol.36, No. 1, p43-53, 2009
21. Flook V (2001) Tissue Oxygen Levels During Hyperbaric Oxygen Breathing, *European Journal of Underwater and Hyperbaric Medicine*, Vol 2, No 2, 2001, p41-48
 22. Fox SI (2002) *Human Physiology*, McGraw-Hill Companies, New York, p126-134, p364-446, p480-524
 23. Got I (1998) La Pression Transcutanée d'Oxygène (TcPO₂): Intérêts et Limites, *Diabetes & Metabolism* (Paris), 1998, 24, p 379-384
 24. Grolman RE, Wilkerson DK, Taylor J, Allinson P, Zatina MA (2001) Transcutaneous Oxygen Measurements Predict a Beneficial Response to Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with Nonhealing Wounds and Critical Limb Ischemia, *The American Surgeon*, 67(11):1072-9, 2001
 25. Guyton AC, Hall JE (2008) *Medicinska fiziologija*, Savremena administracija, Beograd 2008, str. 3-55, str. 471-512
 26. Hammarlund CE (2008) The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall EP, Whelan HT: *Hyperbaric Medicine Practice*; Best Publishing Company, Flagstaff, p39-70
 27. Hart GB, Strauss MB (2007) Gender differences in human skeletal muscle and subcutaneous tissue gases under ambient and hyperbaric oxygen conditions, *Undersea&Hyperbaric Medicine*, Vol.34, No. 3, p147-161
 28. Hart GB (2008) The Monoplace Chamber. In Kindwall EP, Whelan HT: *Hyperbaric Medicine Practice*; Best Publishing Company, Flagstaff, p89-114
 29. Haux GFK (2000) *History of Hyperbaric Chambers*, Best Publishing Company, Flagstaff
 30. http://science-edu.larc.nasa.gov/EDDOCS/Wavelengths_for_Colors.html
downloaded april 15 2014
 31. Huch R, Huch A, Lübbers DW (1973) Transcutaneous measurement of blood Po₂ (tcPo₂) — Method and application in perinatal medicine, *J.Perinat. Med.* 1, (1973), p183-191
 32. Jain KK (2009) *Textbook of Hyperbaric Medicine*, Hogrefe & Huber Publishers, Germany, p3-8, p9-20

33. Kalani M, Jörneskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K (2002) Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up, *Journal of Diabetes and Its Complications*, Vol 16, p153-158
34. Kamat V (2002) Pulse Oximetry, *Indian J. Anaesth* 2002; 46(4): 261-268.
35. Kindwall EP (1993) Clinical Hyperbaric Oxygen Therapy. In Bennet P, Elliott D: *The Physiology and Medicine of Diving*; WB Saunders Company Ltd, London, p542-561
36. Kindwall EP (2008) A History of Hyperbaric Medicine. In Kindwall EP, Whelan HT: *Hyperbaric Medicine Practice*; Best Publishing Company, Flagstaff, p3-22
37. Korhonen K, Kuttilla K, Niinikoski J (1999) Subcutaneous Tissue Oxygen and Carbon Dioxide Tensions During Hyperbaric Oxygenation: an Experimental Study in Rats, *Eur J Surg* 1999; 165: 885–890
38. Korhonen K, Kuttilla K, Niinikoski J (2000) Tissue Gas Tensions in Patients with Necrotising Fasciitis and Healthy Controls during Treatment with Hyperbaric Oxygen: a Clinical Study, *Eur J Surg* 2000; 166: 530–534
39. Korhonen K, Kuttilla K, Niinikoski J (1996) Tissue Oxygen and Carbon Dioxide Tension Measurements during Hyperbaric Oxygen Treatment, *EUBS 1996 Proceedings*, p127-131
40. Koruga Đ (2008) Predavanja iz fraktalne mehanike, Mašinski fakultet Univerziteta u Beogradu
41. Koruga Đ, Tomić A, inventors (2009) System and Method for Analysis of Light-matter Interaction Based on Spectral Convolution. United States patent US 20090245603. 2009 October 1.
42. Koruga Đ, Miljković S, Ribar S, Matija L, Kojić D (2010a) Water Hydrogen Bonds Studyby Opto-Magnetic Fingerprint, *Acta Physica Polonica A*, Vol.117, No. 5, p777-781, 2010.
43. Koruga Đ (2010b) Water Study by Opto-Magnetic Convolution Spectroscopy, , Workshop on Information, Nano and Photonics Technology, WINPTech 2010, Kobe University, Kobe, Japan, 2010, p54-64.
44. Koruga Đ, Bandić J, Janjić G, Lalović C, Munćan J, Dobrosavljević Vukojević D (2012) Epidermal layers characterisation by opto-magnetic spectroscopy

- based on digital image of skin. *Acta Physica Polonica A*. 2012; 121(3):1111-1115.
45. Koruga Đ (2011) Water diamagnetic/paramagnetic property and golden mean “memristor”, *The Second Scientific International Conference: Water and Nanomedicine Book of Abstracts*, Banjaluka, August 30, 2011, p36-38
 46. Koruga I, Koruga Đ (2011) Non-invasive blood glucose measurement using opto-magnetic force signals in visible and infrared light. United States patent Application No. 61/532,551, September 9 2011
 47. Kot J (2005) Medical Equipment for Multiplace Hyperbaric Chambers, Part I: Devices for Monitoring and Cardiac Support, *European Journal of Underwater and Hyperbaric Medicine*, Vol 6, No 4, 2005, p115-120
 48. Kragelj R, Jarm T, Milkavčič D (2000) Reproducibility of Parameters of Postocclusive Reactive Hyperemia Measured by Near Infrared Spectroscopy and Transcutaneous Oximetry, *Annals of Biomedical Engineering*, Vol 28, 2000, p168-173
 49. Larsson A, Uusijärvi J, Eksborg S, Lindholm P (2010) Tissue oxygenation measured with near-infrared spectroscopy during normobaric and hyperbaric oxygen breathing in healthy subjects, *Eur J Appl Physiol* (2010) 109:757–761
 50. Lübers DW, Huch R, Huch A (1973) Problem of Transcutaneous Measurement of Arterial Blood Gases, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Volume 37 A, 1973, p115-120
 51. Mackenna BR, Callander R (1997) *Illustrated physiology*, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco and Tokyo, p99-164
 52. Marroni A (2004) The Physical, Physiological and Clinical Basis of Hyperbaric Medicine; *International Course on Clinical Hyperbaric Medicine*, Personal communication
 53. Masimo SET (2000) USA, prospekt proizvođača
 54. Mathieu D, Mani R (2007) A Review of the Clinical Significance of Tissue Hypoxia Measurements in Lower Extremity Wound Management, *Lower Extremity Wounds* 6(4), p273-283

55. McGraw-Hill (1989) *Dictionary of Scientific and Technical Terms*, McGraw-Hill Book Company, New York, pA5
56. Michaud A, Barthélémy L (1990) Installations hyperbares. In Wattel F, Mathieu D: *Oxygénothérapie hyperbare et réanimation*; Masson, Paris, p207-216
57. Miller MJ (1982) Tissue Oxygenation in Critical Medicine: An Historical Review, *Anesthesia and Analgesia*, Vol 61, No 6, June 1982, p527-535
58. Mulier KE, Skarda DE, Taylor JH, Myers DE, McGraw MK, Gallea BL, Beilman GJ (2008) Near infrared spectroscopy in patients with severe sepsis: correlation with invasive hemodynamic measurements, *Surg Infect (Larchmt)*, 2008 Oct; 9(5), p515-519
59. Nielsen KP, Zhao L, Stamnes JJ, Stamnes K, Moan J (2008) The optics of human skin: Aspects important for human health, *Solar Radiation and Human Health*, (2008), p35-46
60. Niinikoski JHA (2010) Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion and transcutaneous oximetry, *World Journal of Surgery*, Vol: 28, No. 3, p307-11, 2004
61. Nishiyama T (2010) Recent advance in patient monitoring, *Korean J Anesthesiol* 2010 September 59(3) p144-159
62. Northrop RB (2002) *Noninvasive instrumentation and measurement in medical diagnosis*, CRC Press LLC, 2000 N.W. Corporate Blvd., Boca Raton, Florida 33431, p174-177
63. Papić-Obradović M, Kojić D, Matija L (2010) Opto-Magnetic Method for Epstein – Barr Virus and Cytomegalovirus Detection in Blood Plasma Samples, *Acta Physica Polonica A*, Vol.117, No.5, p782-784, 2010.
64. Parker (2007) *The Human Body Book*, Dorling Kindersley Limited, Great Britain
65. Peura RA (2010) Chemical Biosensors. In Webster JG (ed.): *Medical Instrumentation Application and Design*, John Wiley & Sons, Inc., USA, p449-497
66. Primiano FP (2010) Measurements of the respiratory system. In Webster JG (ed.): *Medical Instrumentation Application and Design*, John Wiley & Sons, Inc., USA, p425-436
67. Ratzenhofer-Komenda B, Favory R, Welslau W, Smolle-Jüttner FM, Mathieu D (2006) Physiologic effects of hyperbaric oxygen on oxygen transport and tissue

- oxygen pressure. In Mathieu D (ed.): *Handbook on Hyperbaric Medicine*, Springer, The Netherlands, p49-73
68. Rolfe P (2000) In Vivo Near-Infrared Spectroscopy. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2000. 02: 715-54
 69. Rossi M, Carpi A (2004) Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Vol. 58, p427-431, 2004
 70. Schenck JF (1996) The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds, *Med. Phys.* 23 (6), June 1996, p815-850
 71. Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P (2010) Oxygen in acute and chronic wound healing, *British Journal of Dermatology* 2010, 163(2):257-268
 72. Седлар М (2005) Анализа постојећих хипербаричних комора и предлог побољшања њиховог рада, специјалистички рад, Машински факултет Универзитета у Београду, 2005
 73. Severinghaus JW, Astrup PB (1986) History of blood gas analysis. V. Oxygen measurement, *J. Clin. Monit.* 1986 Jul, 2(3) p174-189
 74. Severinghaus JW (2002) The history of clinical monitoring, *International Congress Series 1242* (2002), p115-120
 75. Sheffield PJ (1998) Measuring tissue oxygen tension: a review, *Undersea and Hyperbaric Medicine*, Vol 25 No3, 1998, p179-188
 76. Smart DR, Bennett MH, Mitchell SJ (2006) Transcutaneous oximetry, problem wounds and hyperbaric oxygen therapy, *Diving and Hyperbaric Medicine*, vol. 36 No 2 June 2006, p72-86
 77. Springett R, Swartz HM (2007) Measurements of Oxygen *In Vivo*: Overview and Perspectives on Methods to Measure Oxygen Within Cells and Tissues, *Antioxidants and redox signaling*, Vol.9, No. 8, p1295-1301, 2007
 78. Stamenković D, Kojić D, Matija L, Miljković Z, Babić B (2010) Physical Properties of Contact Lenses Characterized by Scanning Probe Microscopy and OptoMagnetic Fingerprint, *International Journal of Modern Physics B*, Vol. 24(6-7) p825-834, 2010

79. Swartz HM, Dunn J (2003) Measurements of Oxygen in Tissues: Overview and Perspectives on Methods, In Dunn J and Swartz HM (ed.): *Oxygen Transport to Tissue XXIV*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003, p 1-12
80. Swartz HM, Dunn J (2005) The Difficulties in Comparing In Vivo Oxygen Measurements: Turning the problems into virtues, *Adv Exp Med Biol* 2005, 566, p295-301
81. Swartz HM (2002) Measuring real levels of oxygen *in vivo*: opportunities and challenges, *Biochemical Society Transactions* (2002) Volume 30, part 2, p248-252
82. Thom SR (2009) Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *Journal of Applied Physiology* 106: 988-995, 2009
83. Thom SR (2011) Hyperbaric Oxygen: Its Mechanisms and Efficacy, *Plastic & Reconstructive Surgery*, 127():131S-141S, January 2011
84. Tomic A (2010), Istraživanje bioregulacionih međućelijskih procesa keratocitnih i melanocitnih ćelija procesa primenom Lagranžijana na vezivne molekule, doktorska disertacija, Mašinski fakultet, Beograd 2010
85. Shapiro J, Nuvong A (2011) Assessment of Microcirculation and the Prediction of Healing in Diabetic Foot Ulcers. In Zimering M (ed.): *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*, ISBN: 978-953-307-590-7, InTech, DOI: 10.5772/21967. Available from: <http://www.intechopen.com/books/topics-in-the-prevention-treatment-and-complications-of-type-2-diabetes/assessment-of-microcirculation-and-the-prediction-of-healing-in-diabetic-foot-ulcers>, downloaded april 15 2014, p215-226
86. Tucker L (2008) An Introductory Guide to Anatomy and Physiology, EMS publishing, United Kingdom
87. Vandergriff LJ (2001) Nature and properties of Light. *Fundamentals of Photonics*, <https://spie.org/Documents/Publications/00%20STEP%20Module%2001.pdf>, downloaded April 15 2014
88. Vesterager P (1998) Transcutaneous pO₂/pCO₂ Electrodes from Radiometer. *Blood gas news* 1998, Vol.7, No.2, p30-31

89. Wattel F, Mathieu D, (1990) *Oxygénothérapie hyperbare et réanimation*; Masson, Paris, p5-32
90. Wattel FE, Mathieu DM, Nevieri RR (1991) Transcutaneous Oxygen Pressure Measurements. A Useful Technique to Appreciate the Oxygen Delivery to Tissues, *Journal of Hyperbaric Medicine*, Vol. 6 No 4, 1991, p269-282
91. Wilkinson D, Chapman IM, Heilbronn LK (2012) Pathophysiology Hyperbaric oxygen therapy improves peripheral insulin sensitivity in humans, *Diabet. Med.* 29, (2012), p986–989
92. Wilson GJ, MacGregor DC (1976) The measurement of myocardial tissue gas tensions by mass spectrometry, *Crit Care Med.* 1976 Sep-Oct;4(5):248-54
93. www.medicinaymercado.com/Otros%20productos_archivos/21Technology__NIRS__April16.pdf, downloaded april 15 2014
94. Zamboni WA, Browder LK, Martinez J (2003) Hyperbaric Oxygen and Wound Healing, *Clinics in Plastic Surgery*, Vol: 30, p67-75

ПРИЛОЗИ

Прилог 1. Резултати свих учесника у истраживању

У прилогу 1 су дати сви резултати истраживања. Иако су сви учесници у истраживању потписали сагласност за учешће, њихова имена нису јавно нигде наведена и позната су искључиво истраживачу.

Табела П1. садржи податке о измереним вредностима T_{spO_2} за све учеснике у истраживању и основне податке о испитаницима и њиховом распореду, односно све резултате коришћене током утврђивања могућности мерења оксигенације ткива методом опто-магнетне спектроскопије.

Табела П2. садржи резултате испитаника који су узети у обзир за истраживање утврђивања ефеката хипербаричне оксигенације методом опто-магнетне спектроскопије.

У наставку Прилога 1 су дати сви ОМИС дијаграми средњих вредности резултата добијених у две серије мерења код свих учесника у истраживању.

Табела П1. Вредности T_{spO_2} за све учеснике у истраживању, њихови подаци и распоред учешћа

мерење	датум	комора	место бр.	T_{spO_2} 1 АТА	T_{spO_2} 2.2 АТА	T_{spO_2} 1 АТА	годиште	напомена
1	24.01.2012.	1	9	1.0	65.0	42.0	1948	
2	24.01.2012.	1	10	5.5	107.0	11.0	1955	
3	24.01.2012.	1	11	3.0	72.0	50.0	1928	
4	24.01.2012.	2	9	4.0	45.5	29.0	1948	
5	24.01.2012.	2	10	8.5	113.0	9.0	1949	
6	24.01.2012.	2	11	6.5	50.0	20.0	1968	
7	24.01.2012.	3	9				1962	
8	24.01.2012.	3	10	6.5	124.0	7.5	1974	
9	24.01.2012.	3	11	6.5	46.5	26.0	1941	
10	25.01.2012.	1	7	1.0	65.5	20.0	1951	
11	25.01.2012.	1	8	4.0	119.0	31.0	1953	
12	25.01.2012.	1	9	1.0	48.5	15.5	1933	
13	25.01.2012.	1	10	0.0	100.0	2.0	1935	
14	25.01.2012.	1	11	2.0	59.5	12.0	1939	
15	25.01.2012.	1	12	3.0	113.0	5.5	1959	
16	25.01.2012.	2	7	1.0	78.5	17.5	1958	
17	25.01.2012.	2	8	2.0	67.5	9.5	1939	
18	25.01.2012.	2	9	2.0	36.5	13.0	1958	
19	25.01.2012.	2	10	1.0	9.5	2.0	1949	
20	25.01.2012.	2	11	1.0	40.0	7.5	1953	
21	25.01.2012.	2	12	0.0	61.0	2.0	1947	

мерење	датум	комора	место бр.	TcpO ₂ 1 АТА	TcpO ₂ 2.2 АТА	TcpO ₂ 1 АТА	годиште	напомена
22	25.01.2012.	3	7	12.0	37.5	12.0	1958	
23	25.01.2012.	3	8	2.0	122.0	20.0	1974	
24	25.01.2012.	3	9	1.0	37.5	12.0	1952	
25	25.01.2012.	3	10	6.5	113.0	32.0	1962	
26	25.01.2012.	3	11	3.0	97.5	23.0	1945	
27	25.01.2012.	3	12	18.5			1971	пац. прекинуо терапију
28	26.01.2012.		7	0.0	68.5	13.0	1956	
29	26.01.2012.		8	3.0	58.5	4.0	1943	
30	26.01.2012.		12	0.0	80.0	5.5	1967	
31	28.01.2012.	1	7	4.0	85.5	14.0	1952	
32	28.01.2012.	1	8	0.0	71.0	24.0	1971	
33	28.01.2012.	1	9	3.0	104.0	16.0	1948	
34	28.01.2012.	1	10	4.0	109.0	14.0	1983	
35	28.01.2012.	1	11	5.5	100.0	16.5	1949	
36	28.01.2012.	1	12	4.0	68.5	7.5	1938	
37	28.01.2012.	2	7	0.0		7.5	1955	
38	28.01.2012.	2	8	3.0		16.0	1938	
39	28.01.2012.	2	9	7.5		9.5	1936	
40	28.01.2012.	2	10	4.0		8.0	1956	
41	28.01.2012.	2	11	10.0		21.0	1948	
42	28.01.2012.	2	12	2.0		11.0	1935	
43	28.01.2012.	3	7	4.0	114.0	12.0	1946	
44	28.01.2012.	3	8	4.0	111.0	7.5	1936	
45	28.01.2012.	3	9	6.5	122.0	6.5	1958	
46	28.01.2012.	3	10	6.5	101.0	13.0	1966	
47	28.01.2012.	3	11	3.0	99.0	10.0	1945	
48	28.01.2012.	3	12	0.0	1.0	0.0	1948	
49	28.01.2012.	Контр.	7	3.0	118.0	8.5		рука
50	28.01.2012.	Контр.	8	2.0	90.0	8.5	1947	рука
51	28.01.2012.	Контр.	9	4.0	113.0	8.0	1983	рука
52	28.01.2012.	Контр.	10	5.5	87.5	15.0	1982	рука
53	28.01.2012.	Контр.	11	4.0	114.0	20.0	1980	рука
54	28.01.2012.	Контр.	12	2.0	114.0	6.5	1984	рука
55	30.01.2012.		7	5.5	94.0		1957	
56	30.01.2012.		8	1.0	96.0		1951	рука
57	30.01.2012.		11	6.5	111.0		1945	рука
58	01.02.2012.		7	3.0	36.5	5.5	1952	
59	01.02.2012.		8	6.5	104.0	11.0	1934	
60	07.02.2012.		7	2.0	63.0	19.5	1936	
61	07.02.2012.		8	-1.0	50.0	1.0	1961	
62	07.02.2012.		9	2.0	93.0	11.0	1945	
63	07.02.2012.		10	3.0	93.0	9.5	1932	
64	07.02.2012.		11	1.0	10.0	5.5	1975	
65	07.02.2012.		12	2.0	33.0	3.0	1943	
66	10.02.2012.		7	1.0	48.5	14.0	1944	
67	10.02.2012.		8	2.0	101.0	10.0	1945	рука

мерење	датум	комора	место бр.	TcpO ₂ 1 АТА	TcpO ₂ 2.2 АТА	TcpO ₂ 1 АТА	годиште	напомена
68	10.02.2012.		9	2.0	53.5	5.5	1957	
69	10.02.2012.		10	1.0	74.0	5.5	1952	
70	10.02.2012.		12	1.0	71.0	3.0	1951	
71	13.02.2012.		7	7.5	83.0	6.5	1967	рука
72	13.02.2012.		8	2.0	52.0	8.5	1948	
73	13.02.2012.		9	0.0	99.5	4.0	1954	
74	17.02.2012.		7	3.0	54.0	10.0	1943	
75	17.02.2012.		8	3.0	56.0	7.5	1975	
76	17.02.2012.		9	3.0	110.0	5.5	1945	рука
77	21.02.2012.		7	4.0	113.0	10.0	1985	рука
78	21.02.2012.		8	3.0	114.0	21.0	1938	рука
79	21.02.2012.		9	2.0	83.0	11.0	1937	
80	21.02.2012.		10	2.0	37.5	6.0	1944	
81	21.02.2012.		11	2.0	72.0	16.5	1945	
82	21.02.2012.		12	2.0	93.0	6.5	1951	
83	24.02.2012.		7	2.0	37.5	4.0	1948	
84	24.02.2012.		8	2.0	50.0	5.5	1957	
85	24.02.2012.		9	0.0	77.0	1.0	1954	
86	24.02.2012.		10	4.0	90.0	8.5	1922	
87	24.02.2012.		11	2.0	71.0	5.5	1952	
88	24.02.2012.		12	0.0	28.5	0.0	1951	
89	24.02.2012.	Контр.	7	5.5	90.0	9.5	1982	рука
90	24.02.2012.	Контр.	8	5.5	119.0	11.0	1972	рука
91	24.02.2012.	Контр.	9	4.0	119.0	8.5	1990	рука
92	24.02.2012.	Контр.	10	4.0	119.0	8.5	1974	рука
93	24.02.2012.	Контр.	11	2.0	85.5	12.0	1980	
94	24.02.2012.	Контр.	12	5.5	105.0	5.5	1962	рука
95	28.02.2012.		7	2.0	91.0	37.0	1946	
96	28.02.2012.		8	3.0	92.0	38.0	1942	
97	28.02.2012.		9	3.0	83.0	19.0	1967	рука
98	28.02.2012.		10	2.0	33.0	14.0	1939	
99	05.03.2012.		7	2.0	123.0	11.0	1985	рука
100	05.03.2012.		8	3.0	102.0	13.0	1938	рука
101	05.03.2012.		9	2.0	65.0	16.0	1944	
102	05.03.2012.		10	3.0	72.0	6.5	1937	
103	05.03.2012.		11	2.0	90.0	13.0	1951	
104	05.03.2012.		12	1.0	60.0	20.0	1951	
105	07.03.2012.		9	0.0	52.0	2.0	1954	
106	07.03.2012.		10	3.0	38.5	9.5	1922	
107	07.03.2012.		11	2.0	98.5	22.0	1951	
108	07.03.2012.		12	2.0	82.0	13.0	1951	
109	07.03.2012.	Контр.	7	3.0	103.0	33.5	1982	рука
110	07.03.2012.	Контр.	8	5.5	102.0	9.5	1972	рука
111	07.03.2012.	Контр.	9	4.0	70.0	7.0	1990	рука
112	07.03.2012.	Контр.	10	4.0	84.0	8.5	1974	рука
113	07.03.2012.	Контр.	11	3.0	88.0	14.0	1980	
114	07.03.2012.	Контр.	12	4.0	95.5	5.5	1962	рука

мерење	датум	комора	место бр.	ТсрО ₂ 1 АТА	ТсрО ₂ 2.2 АТА	ТсрО ₂ 1 АТА	годиште	напомена
115	09.03.2012.		7	3.0	92.0	14.0	1946	
116	09.03.2012.		8	1.0	68.5	17.5	1948	
117	09.03.2012.		9	2.0	55.5	24.0	1942	
118	13.03.2012.		9	2.0	51.0	21.0	1967	рука
119	13.03.2012.		10	2.0	41.0	32.0	1939	
120	13.03.2012.		11	3.0	57.5	16.5	1944	
121	16.03.2012.		7	3.0	98.5	13.0	1946	
122	16.03.2012.		9	2.0	51.0	5.0	1922	
123	20.03.2012.		7	2.0	88.5	13.0	1937	
124	20.03.2012.		11	3.0	85.5	15.0	1951	
125	21.03.2012.	Контр.	7	4.0	111.0	13.5	1982	рука
126	21.03.2012.	Контр.	8	5.5	81.0	11.0	1972	рука
127	21.03.2012.	Контр.	9	5.5	56.5	6.5	1990	рука
128	16.03.2012.	Контр.	10	5.5	94.0	24.0	1974	рука
129	21.03.2012.	Контр.	11	4.0	95.5	11.0	1980	
130	21.03.2012.	Контр.	12	4.0	104.0	6.5	1962	рука
131	22.03.2012.		7	1.0	12.0	6.5	1939	
132	22.03.2012.		8	3.0	83.0	46.5	1942	
133	22.03.2012.		9	0.0	47.5	16.5	1985	рука

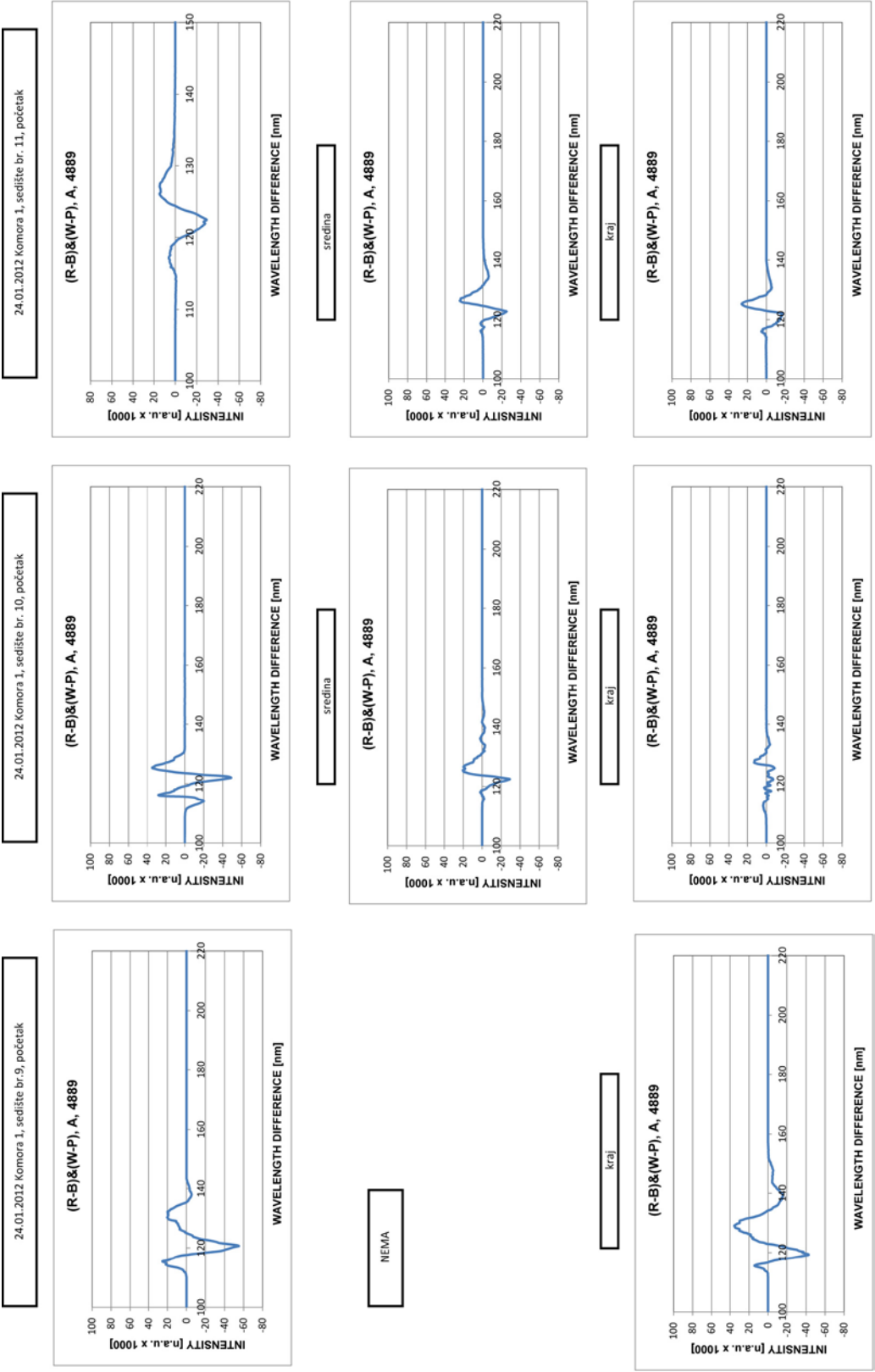
Табела П2. Подаци о резултатима испитаника који су узети у обзир за истраживање утврђивања ефеката хипербаричне оксигенације методом опто-магнетне спектроскопије.

датум	комора	место бр.	Иницијали испитаника	1 АТА	2.2 АТА	1 АТА	годиште
26.01.2012.		8	АБ	3.0	58.5	4.0	1943
07.02.2012.		12	АБ	2.0	33.0	3.0	1943
17.02.2012.		7	АБ	3.0	54.0	10.0	1943
13.02.2012.		7	БШ	7.5	83.0	6.5	1967
28.02.2012.		9	БШ	3.0	83.0	19.0	1967
13.03.2012.		9	БШ	2.0	51.0	21.0	1967
24.02.2012.		10	БП	4.0	90.0	8.5	1922
07.03.2012.		10	БП	3.0	38.5	9.5	1922
16.03.2012.		9	БП	2.0	51.0	5.0	1922
30.01.2012.		11	ВЈ	6.5	111.0		1945
10.02.2012.		8	ВЈ	2.0	101.0	10.0	1945
17.02.2012.		9	ВЈ	3.0	110.0	5.5	1945

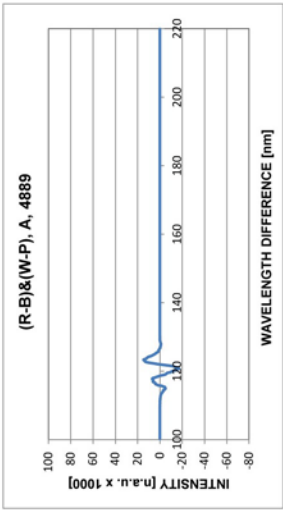
датум	комора	место бр.	Иницијали испитаника	1 АТА	2.2 АТА	1 АТА	годиште
10.02.2012.		12	ГМ	1.0	71.0	3.0	1951
24.02.2012.		12	ГМ	0.0	28.5	0.0	1951
07.03.2012.		12	ГМ	2.0	82.0	13.0	1951
01.02.2012.		7	ДД	3.0	36.5	5.5	1952
10.02.2012.		10	ДД	1.0	74.0	5.5	1952
24.02.2012.		11	ДД	2.0	71.0	5.5	1952
28.02.2012.		10	ДС	2.0	33.0	14.0	1939
13.03.2012.		10	ДС	2.0	41.0	32.0	1939
22.03.2012.		7	ДС	1.0	12.0	6.5	1939
28.02.2012.		7	ЂМ	2.0	91.0	37.0	1946
09.03.2012.		7	ЂМ	3.0	92.0	14.0	1946
16.03.2012.		7	ЂМ	3.0	98.5	13.0	1946
30.01.2012.		7	ЖК	5.5	94.0		1957
10.02.2012.		9	ЖК	2.0	53.5	5.5	1957
24.02.2012.		8	ЖК	2.0	50.0	5.5	1957
25.01.2012.	3	11	ЈФ	3.0	97.5	23.0	1945
07.02.2012.		9	ЈФ	2.0	93.0	11.0	1945
21.02.2012.		11	ЈФ	2.0	72.0	16.5	1945
28.02.2012.		8	МП	3.0	92.0	38.0	1942
09.03.2012.		9	МП	2.0	55.5	24.0	1942
22.03.2012.		8	МП	3.0	83.0	46.5	1942
21.02.2012.		7	МШ	4.0	113.0	10.0	1985
05.03.2012.		7	МШ	2.0	123.0	11.0	1985
22.03.2012.		9	МШ	0.0	47.5	16.5	1985
13.02.2012.		9	СМ	0.0	99.5	4.0	1954
24.02.2012.		9	СМ	0.0	77.0	1.0	1954
07.03.2012.		9	СМ	0.0	52.0	2.0	1954
21.02.2012.		9	СЂ	2.0	83.0	11.0	1937
05.03.2012.		10	СЂ	3.0	72.0	6.5	1937
20.03.2012.		7	СЂ	2.0	88.5	13.0	1937
13.02.2012.		8	ТГ	2.0	52.0	8.5	1948
24.02.2012.		7	ТГ	2.0	37.5	4.0	1948
09.03.2012.		8	ТГ	1.0	68.5	17.5	1948

датум	комора	место бр.	Иницијали испитаника	1 АТА	2.2 АТА	1 АТА	годиште
21.02.2012.		12	ЧМ	2.0	93.0	6.5	1951
05.03.2012.		11	ЧМ	2.0	90.0	13.0	1951
20.03.2012.		11	ЧМ	3.0	85.5	15.0	1951
24.02.2012.	Контр.	7	МН	5.5	90.0	9.5	1982
07.03.2012.	Контр.	7	МН	3.0	103.0	33.5	1982
21.03.2012.	Контр.	7	МН	4.0	111.0	13.5	1982
24.02.2012.	Контр.	8	АЛ	5.5	119.0	11.0	1972
07.03.2012.	Контр.	8	АЛ	5.5	102.0	9.5	1972
21.03.2012.	Контр.	8	АЛ	5.5	81.0	11.0	1972
24.02.2012.	Контр.	9	ЈТ	4.0	119.0	8.5	1990
07.03.2012.	Контр.	9	ЈТ	4.0	70.0	7.0	1990
21.03.2012.	Контр.	9	ЈТ	5.5	56.5	6.5	1990
24.02.2012.	Контр.	10	ДР	4.0	119.0	8.5	1974
07.03.2012.	Контр.	10	ДР	4.0	84.0	8.5	1974
16.03.2012.	Контр.	10	ДР	5.5	94.0	24.0	1974
24.02.2012.	Контр.	11	ЈЛ	2.0	85.5	12.0	1980
07.03.2012.	Контр.	11	ЈЛ	3.0	88.0	14.0	1980
21.03.2012.	Контр.	11	ЈЛ	4.0	95.5	11.0	1980
24.02.2012.	Контр.	12	ЈП	5.5	105.0	5.5	1962
07.03.2012.	Контр.	12	ЈП	4.0	95.5	5.5	1962
21.03.2012.	Контр.	12	ЈП	4.0	104.0	6.5	1962

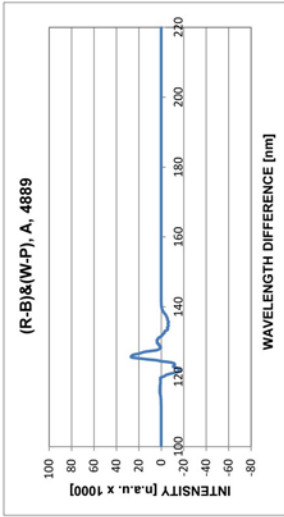
У наставку су дати ОМИС дијаграми средњих вредности резултата добијених у две серије мерења код свих учесника у истраживању.



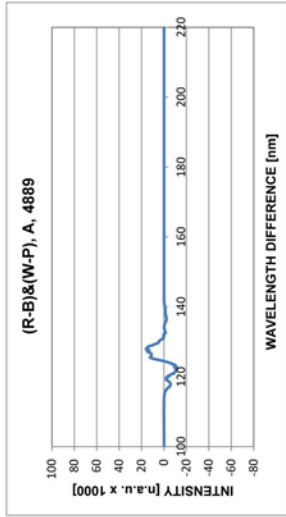
24.01.2012 Komora 2, sedište br.11, početak



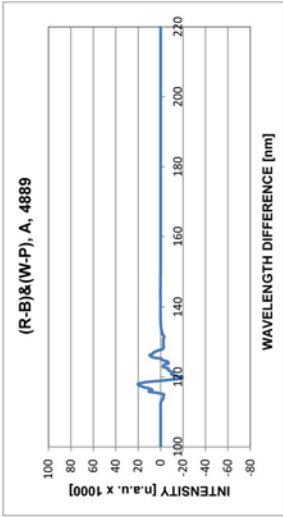
sredina



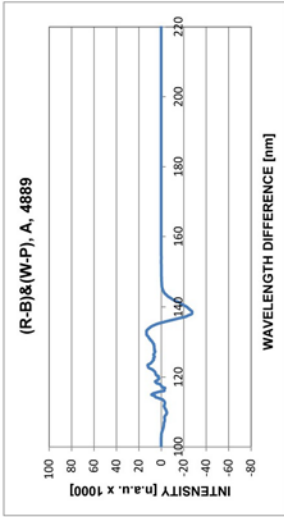
kraj



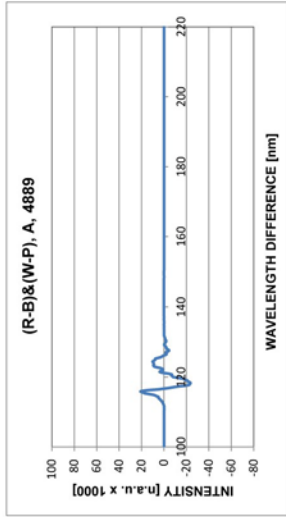
24.01.2012 Komora 2, sedište br.10, početak



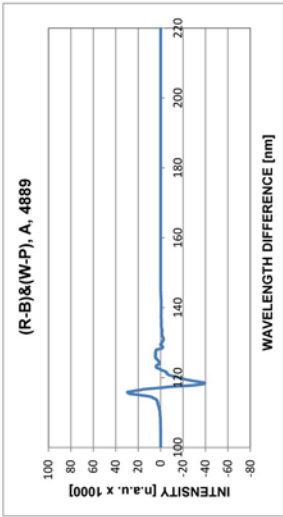
sredina



kraj

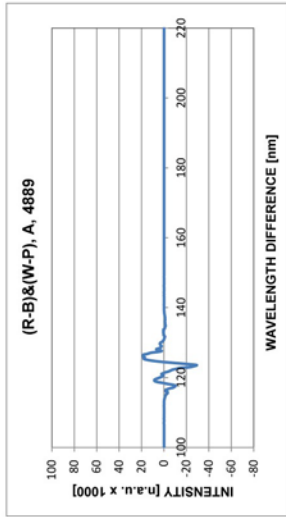


24.01.2012 Komora 2, sedište br.9, početak

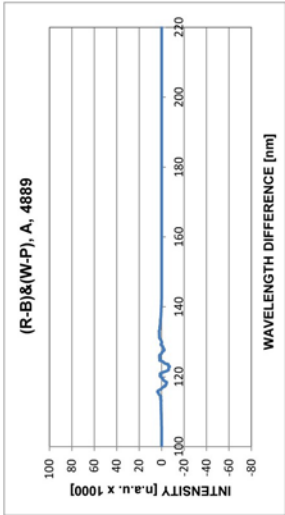


NEMA

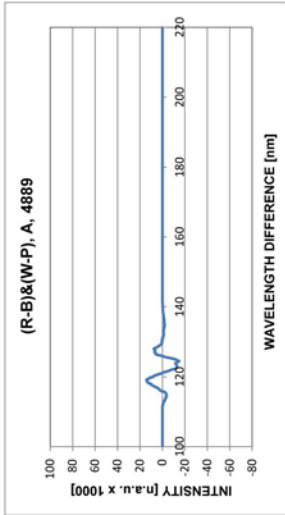
kraj



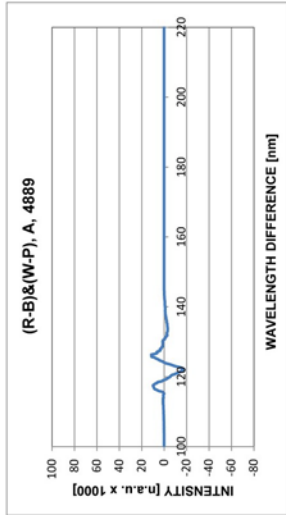
24.01.2012 Komora 3, sedište br.11, početak



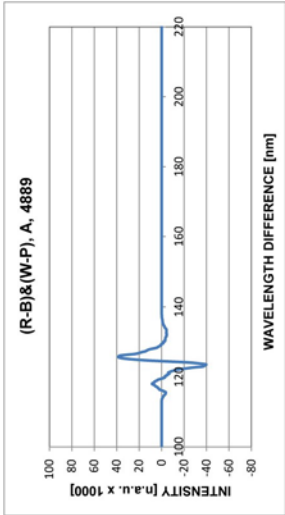
sredina



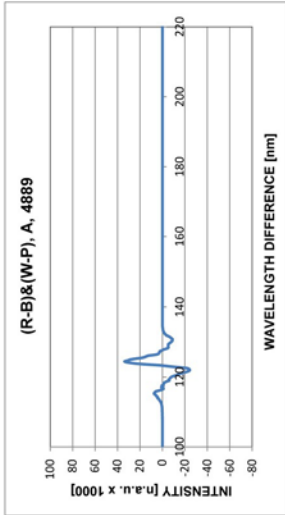
kraj



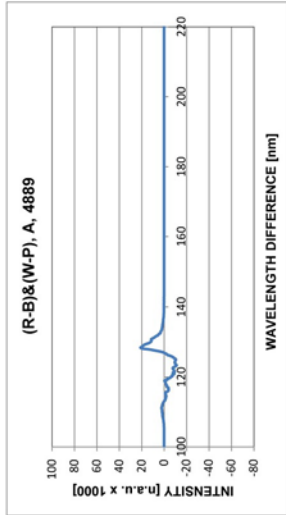
24.01.2012 Komora 3, sedište br.10, početak



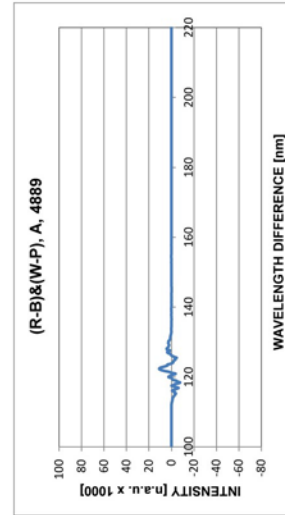
sredina



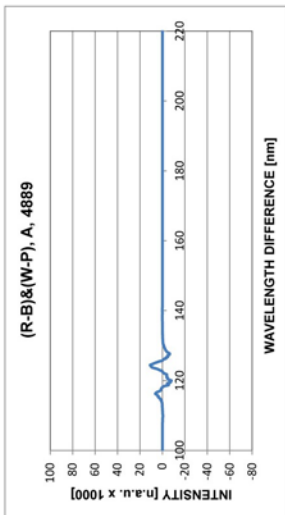
kraj



24.01.2012 Komora 3, sedište br.9, početak

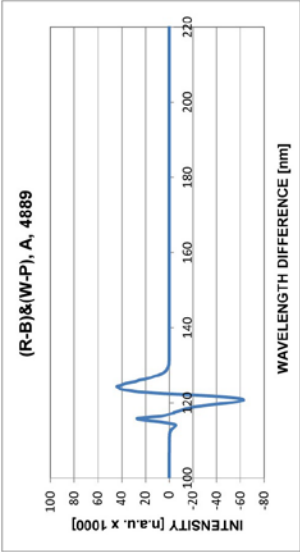


sredina

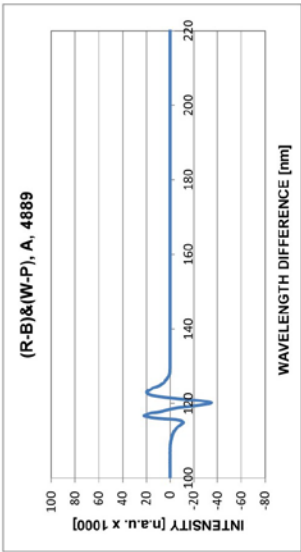


NEMA

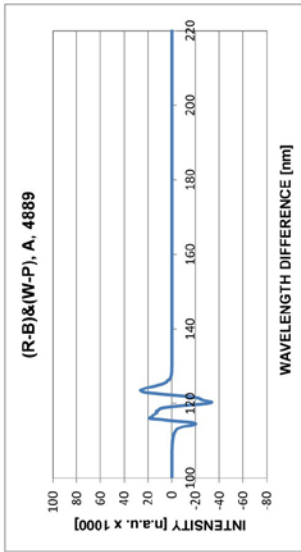
25.01.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



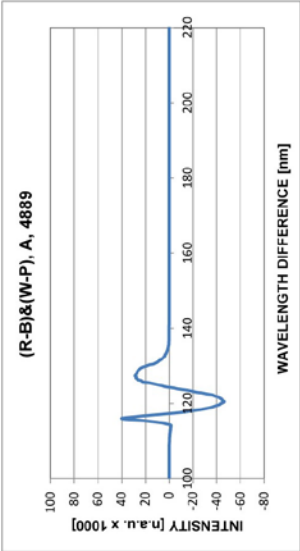
sredina



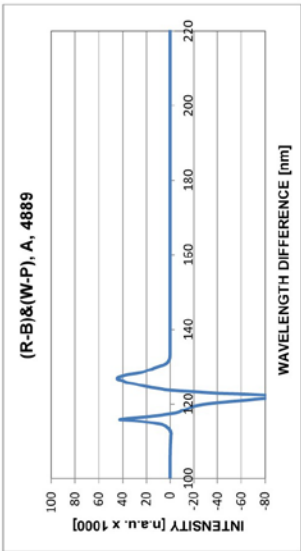
kraj



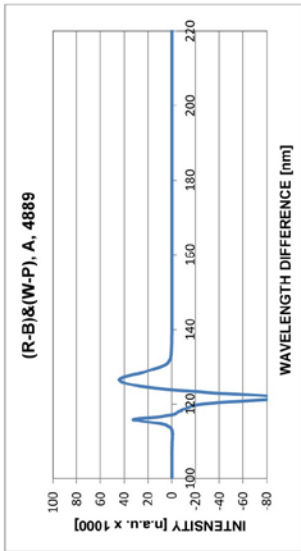
25.01.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



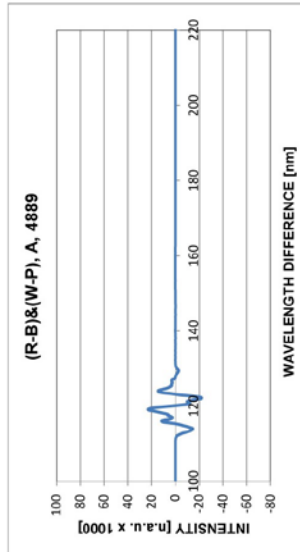
sredina



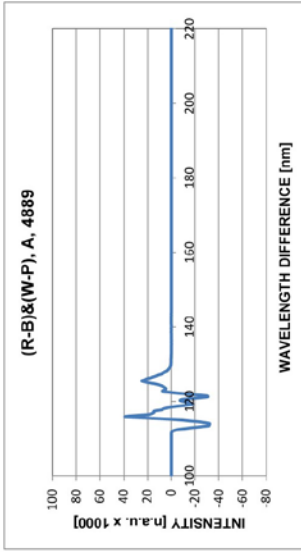
kraj



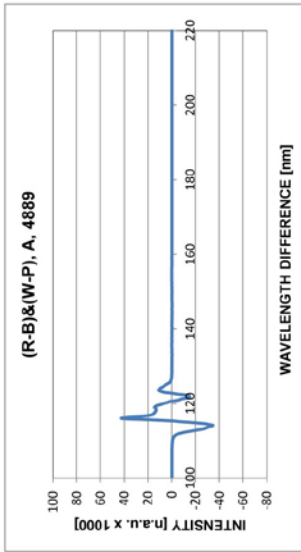
25.01.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



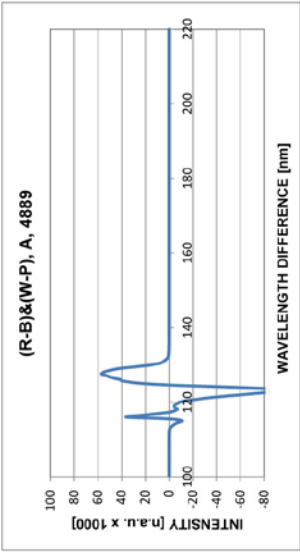
sredina



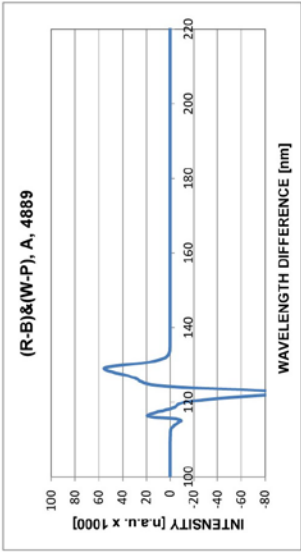
kraj



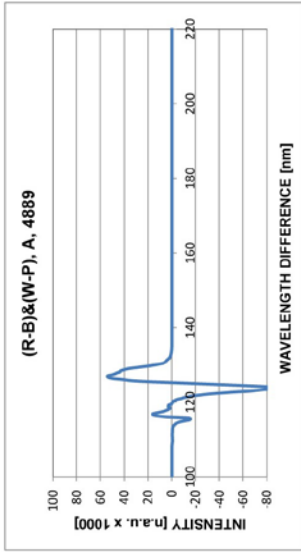
25.01.2012 Komora 1, sedište br.12, početak



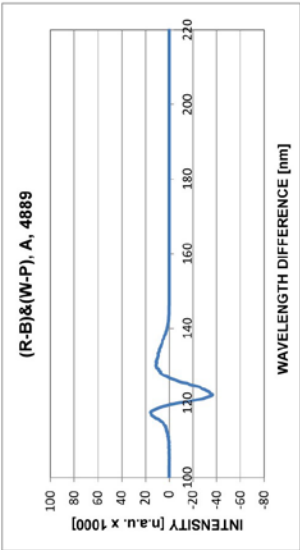
sredina



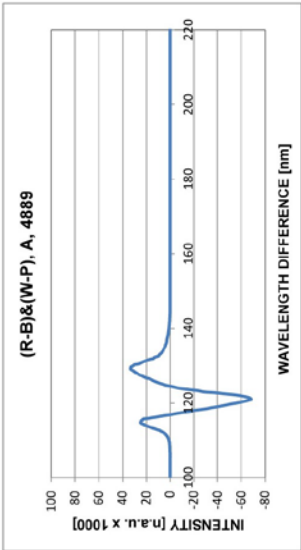
kraj



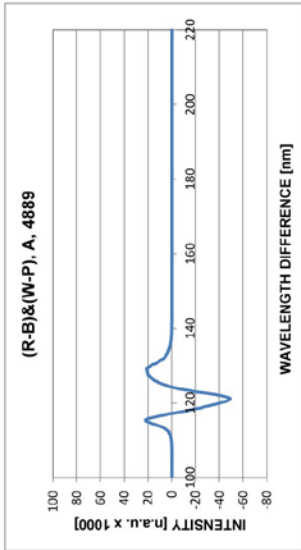
25.01.2012 Komora 1, sedište br.11, početak



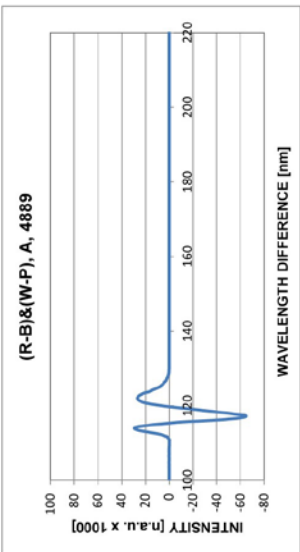
sredina



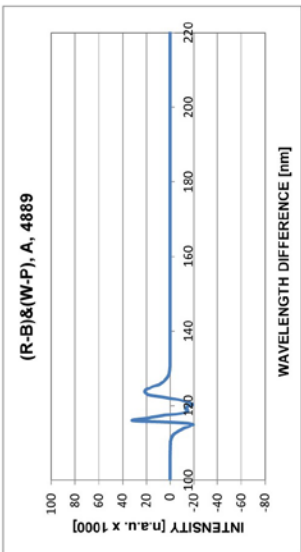
kraj



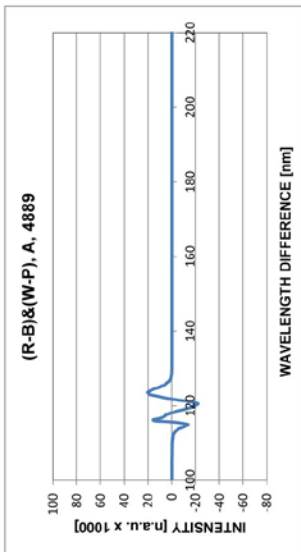
25.01.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



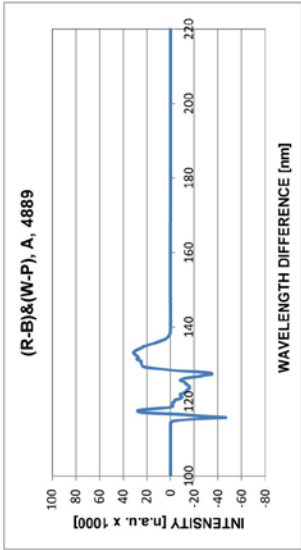
sredina



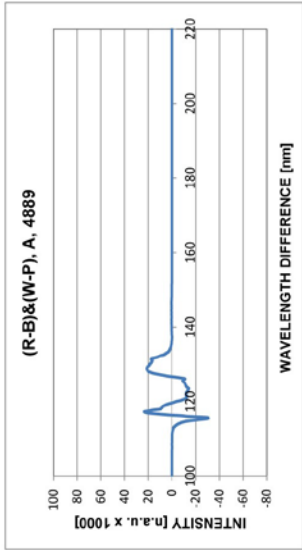
kraj



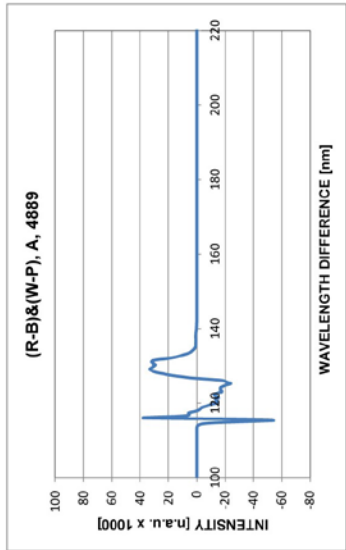
25.01.2012 Komora 2, sedište br.9, početak



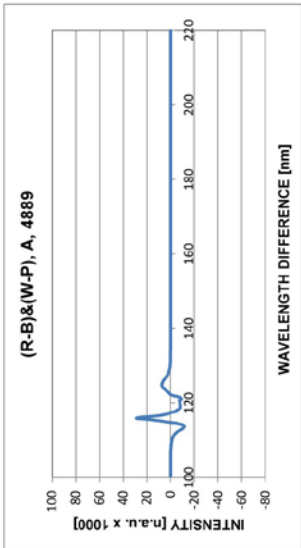
sredina



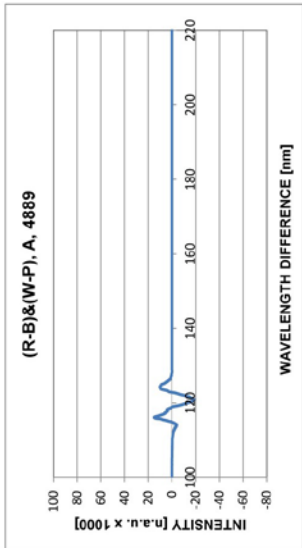
kraj



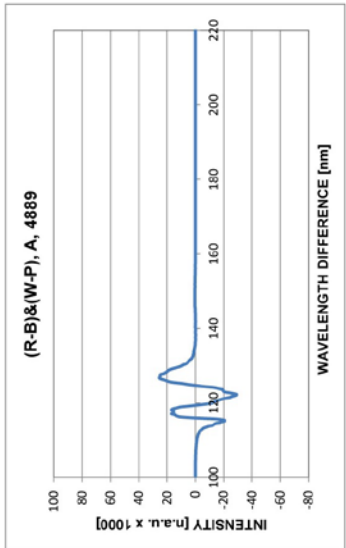
25.01.2012 Komora 2, sedište br.8, početak



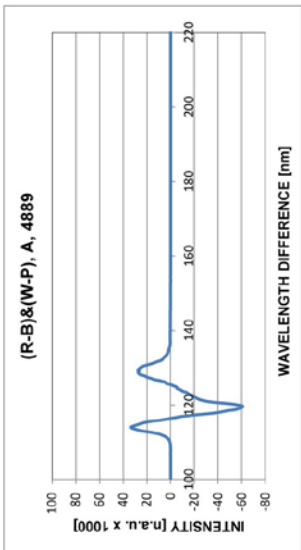
sredina



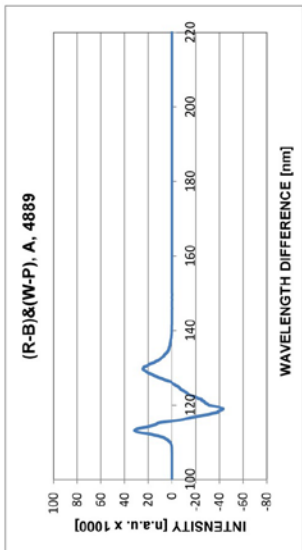
kraj



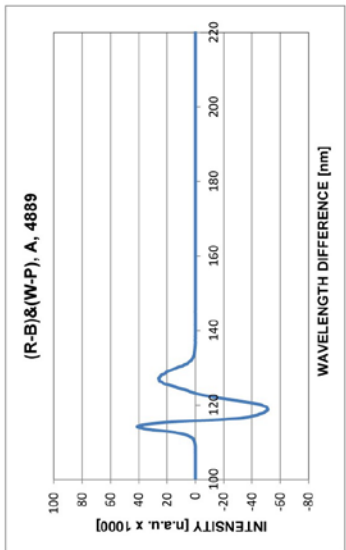
25.01.2012 Komora 2, sedište br.7, početak



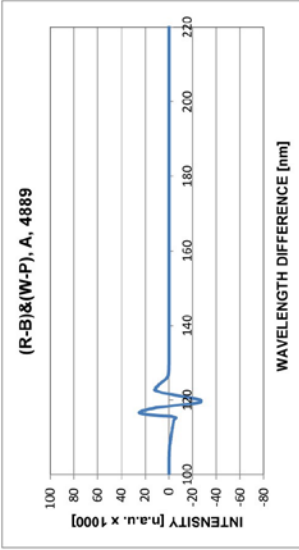
sredina



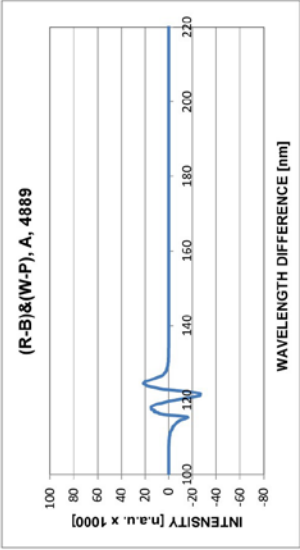
kraj



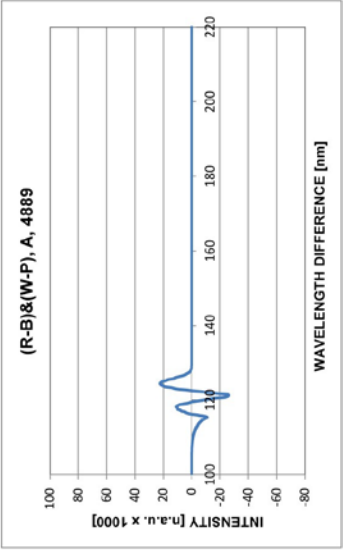
25.01.2012 Komora 2, sedište br.12, početak



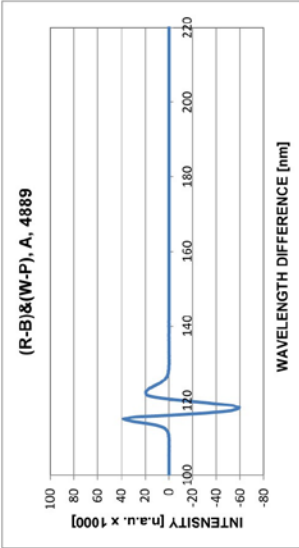
sredina



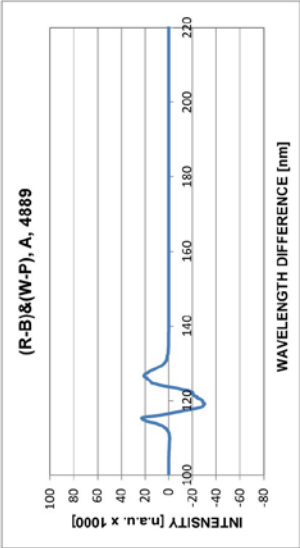
kraj



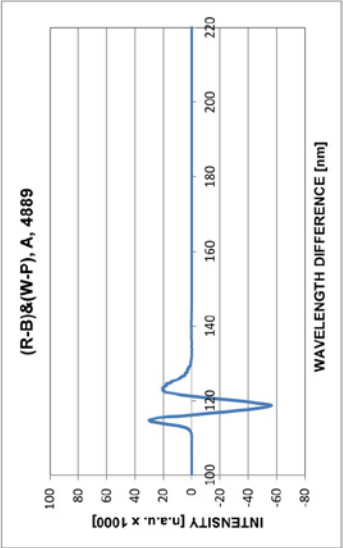
25.01.2012 Komora 2, sedište br.11, početak



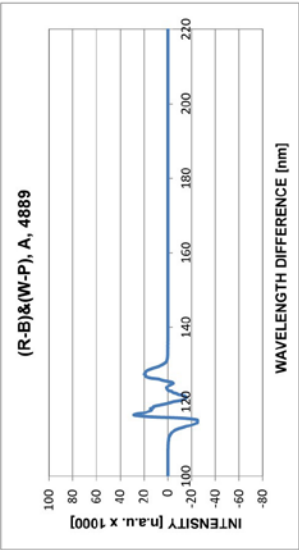
sredina



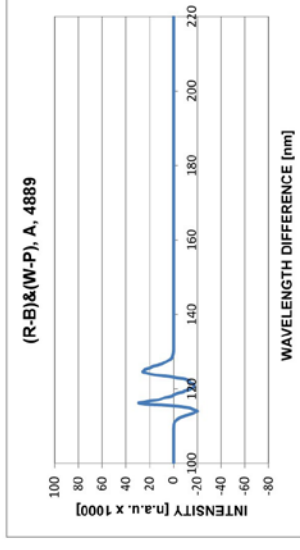
kraj



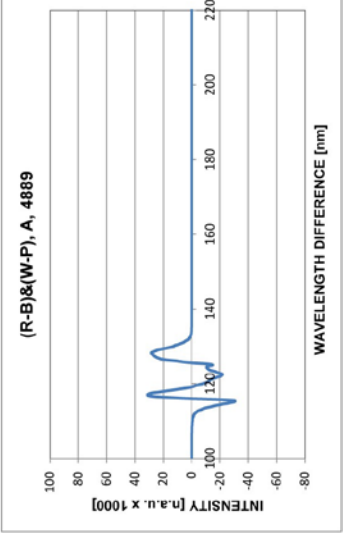
25.01.2012 Komora 2, sedište br.10, početak



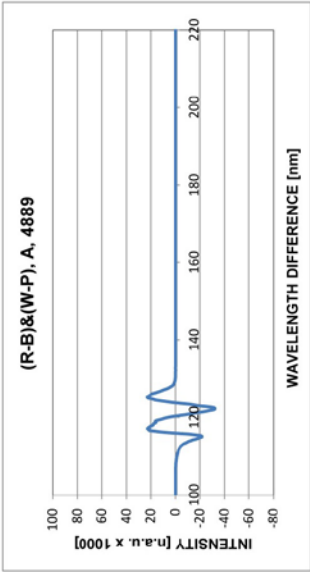
sredina



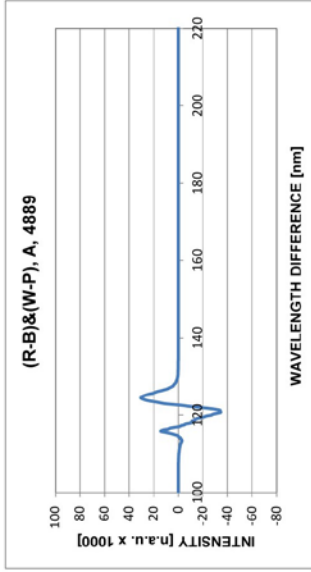
kraj



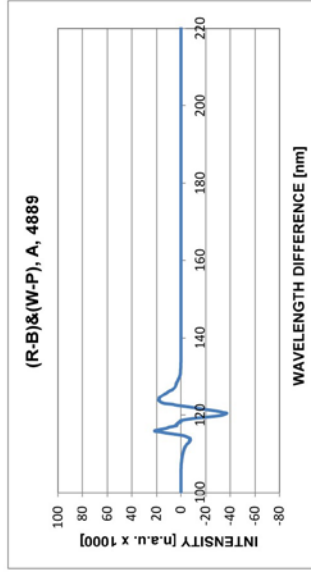
25.01.2012 Komora 3, sedište br.9, početak



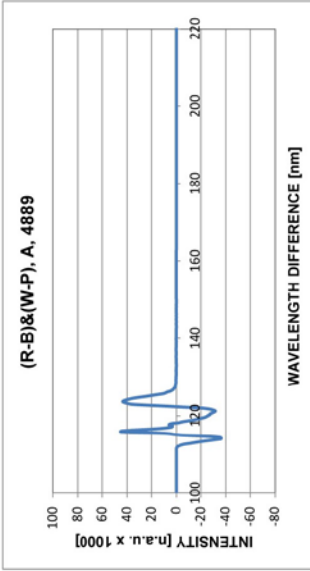
sredina



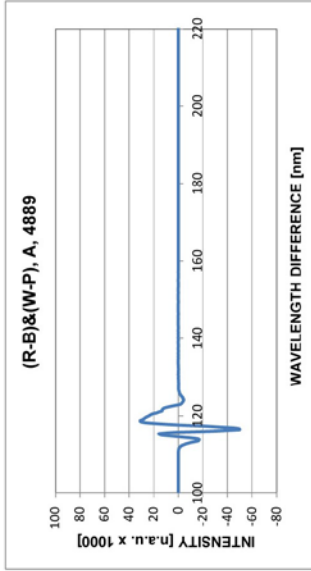
kraj



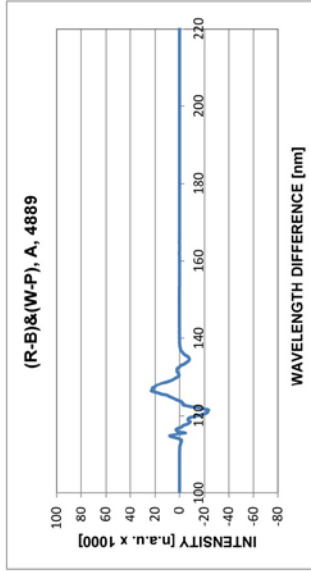
25.01.2012 Komora 3, sedište br.8, početak



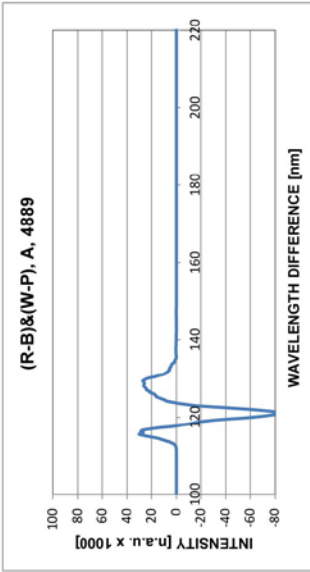
sredina



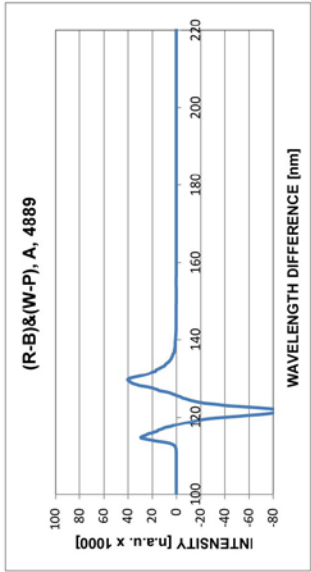
kraj



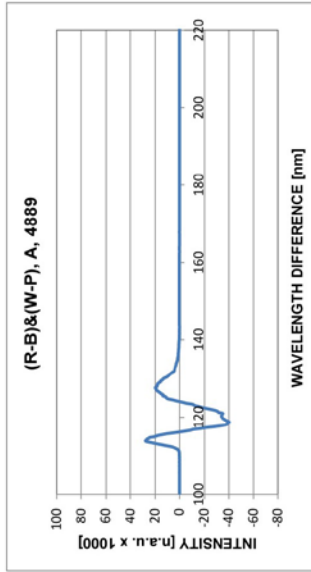
25.01.2012 Komora 3, sedište br.7, početak



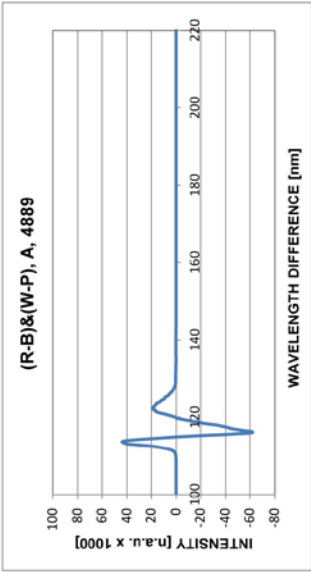
sredina



kraj



25.01.2012 Komora 3, sedište br.12, početak



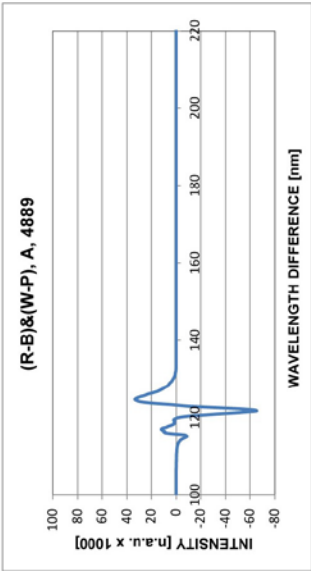
sredina

NEMA

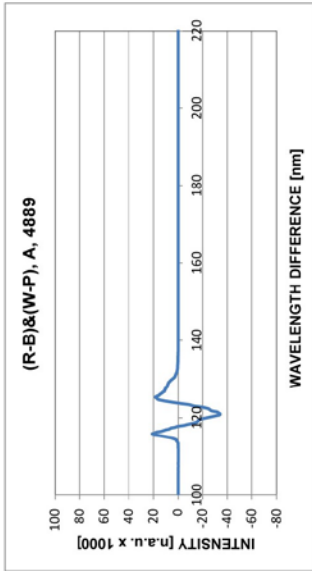
kraj

NEMA

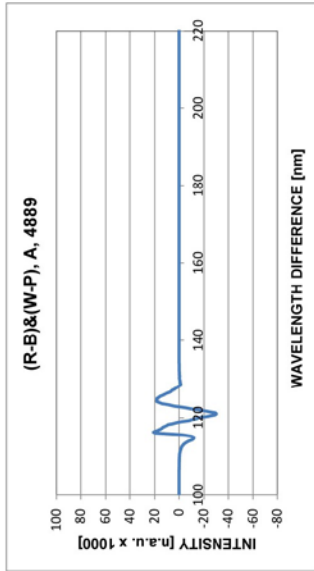
25.01.2012 Komora 3, sedište br.11, početak



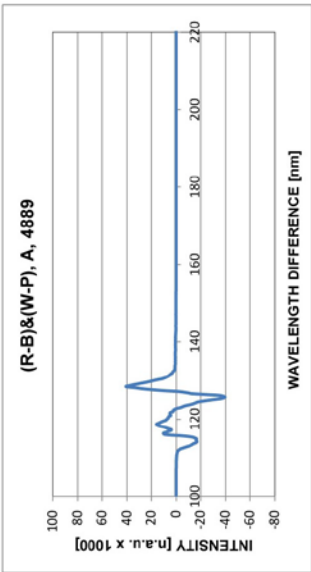
sredina



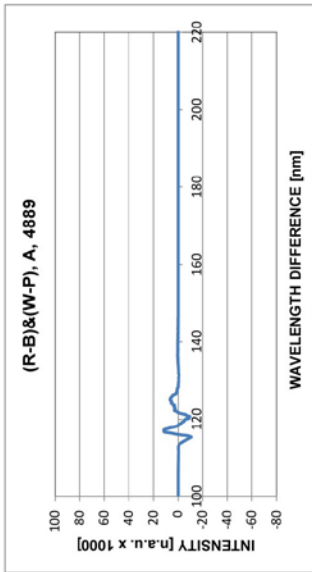
kraj



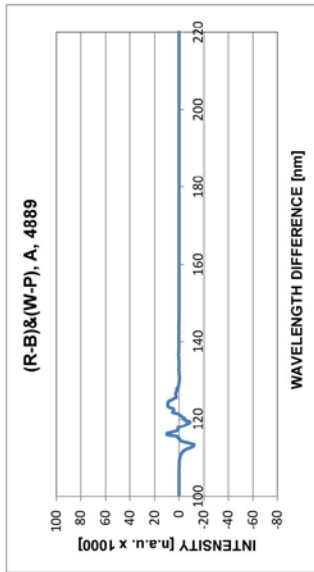
25.01.2012 Komora 3, sedište br.10, početak



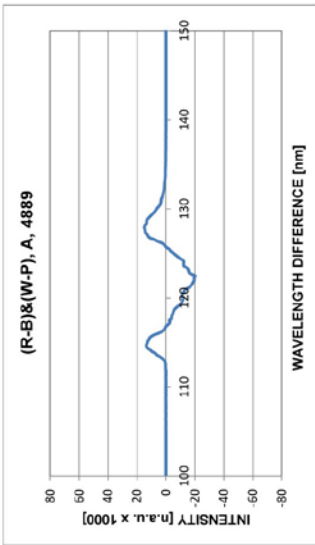
sredina



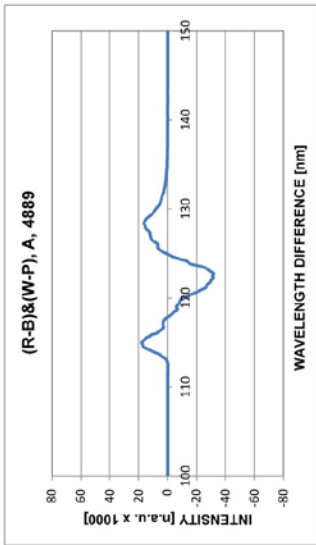
kraj



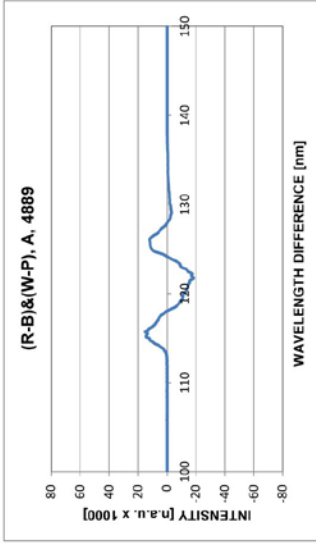
26.01.2012 Komora 1, sedište br.12, početak



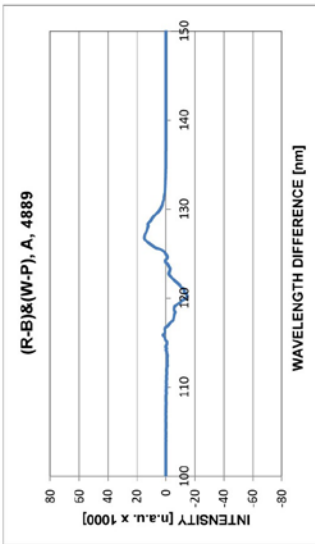
sredina



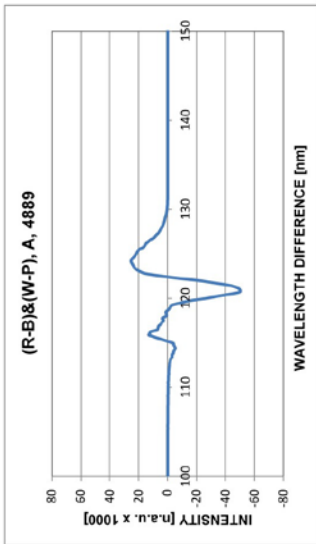
kraj



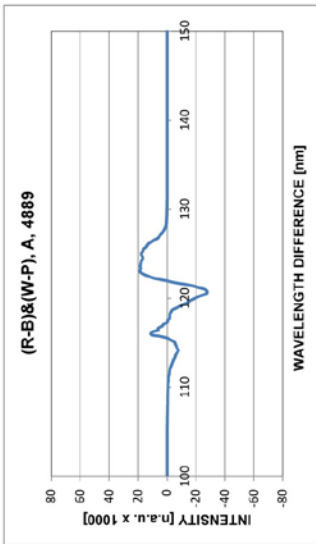
26.01.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



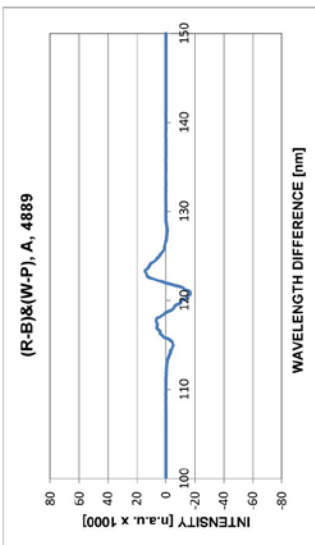
sredina



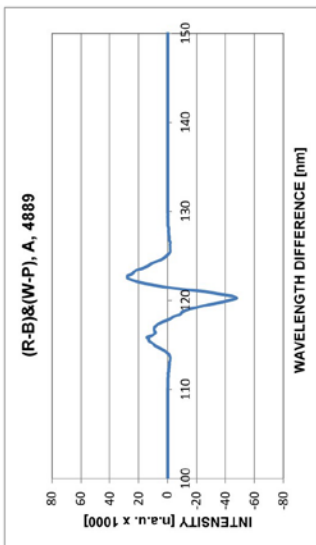
kraj



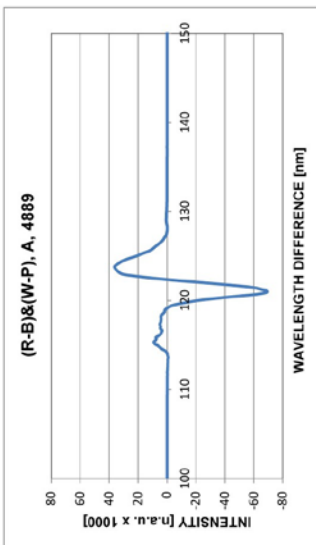
26.01.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



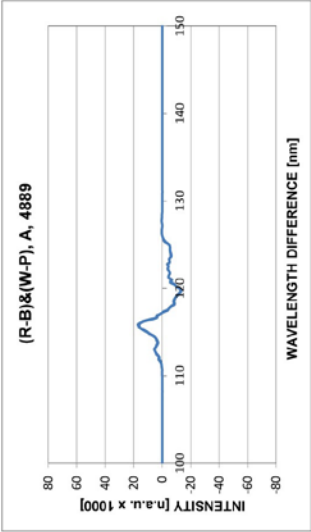
sredina



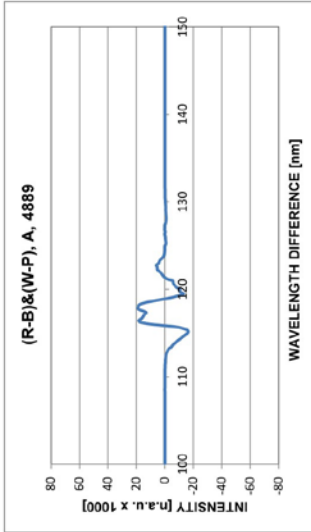
kraj



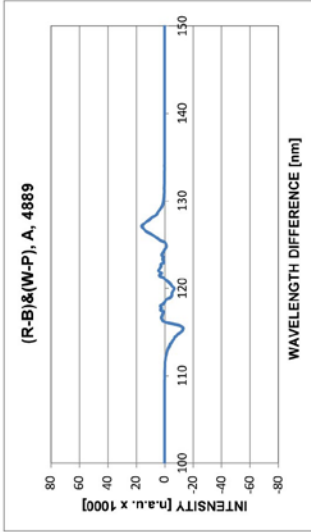
28.01.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



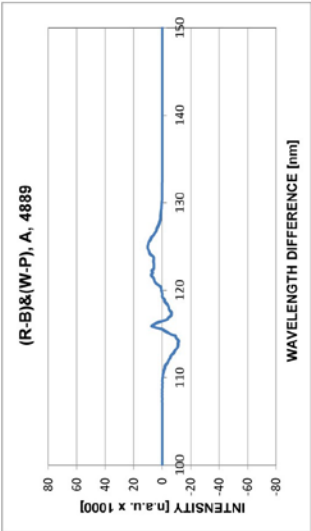
sredina



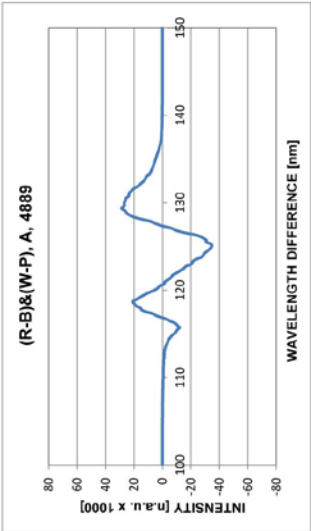
kraj



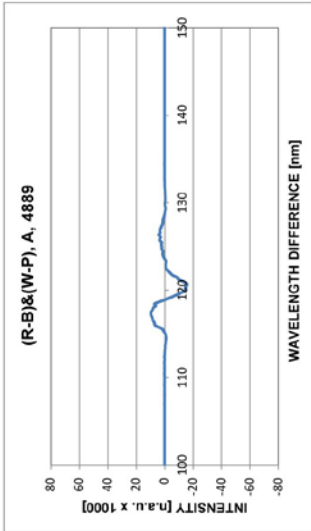
28.01.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



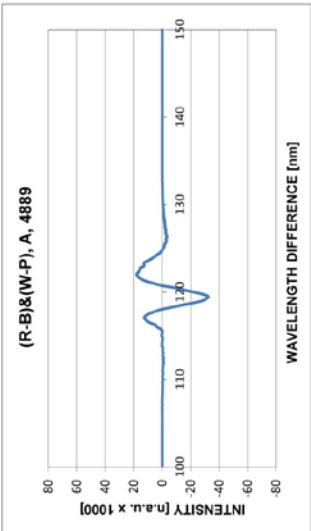
sredina



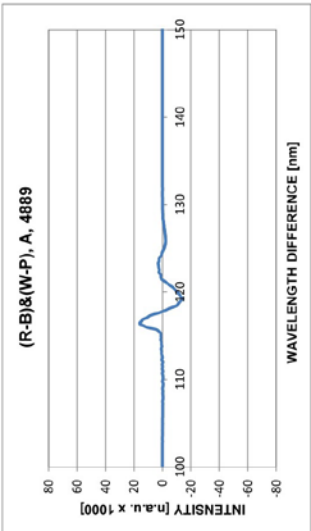
kraj



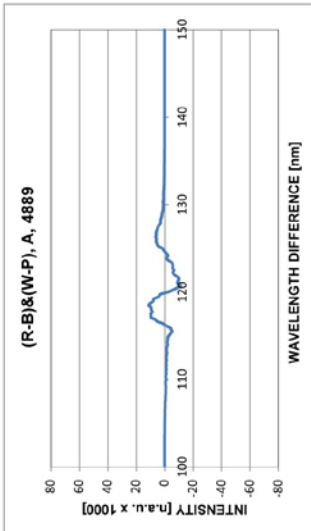
28.01.2012 Komora 1, sedište br.7, početak

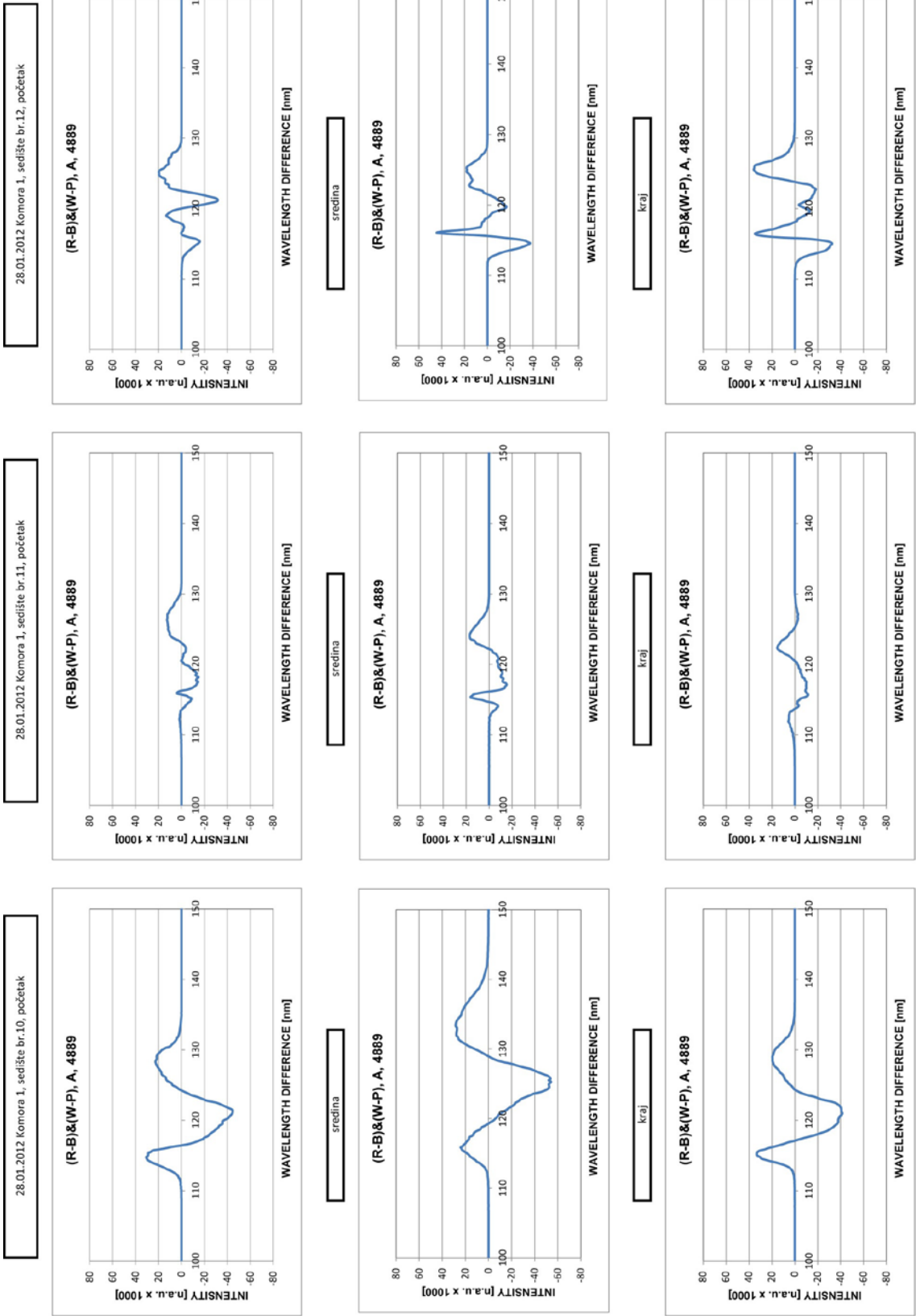


sredina

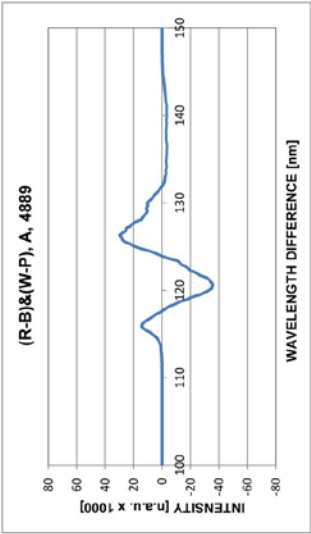


kraj

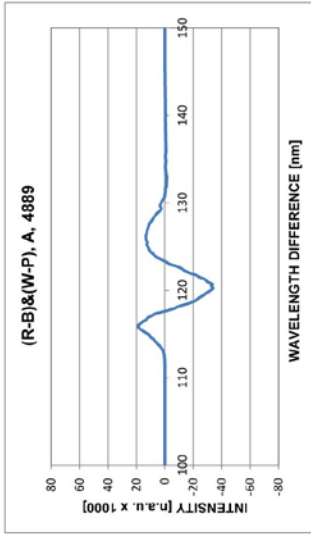




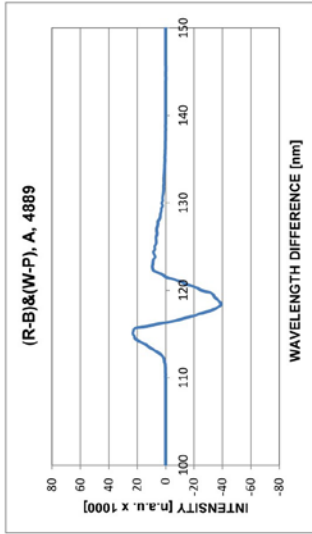
28.01.2012 Komora 2, sedište br.9, početak



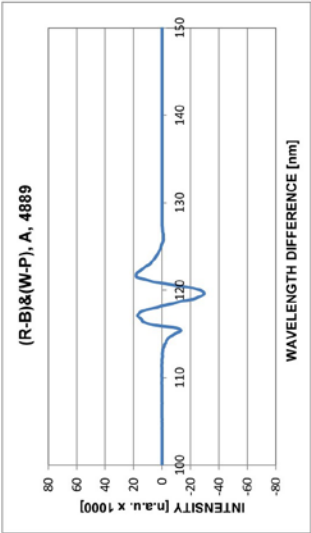
sredina



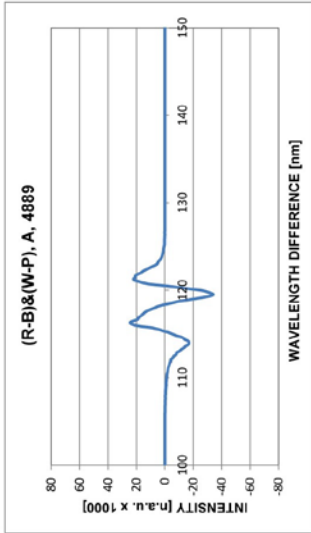
kraj



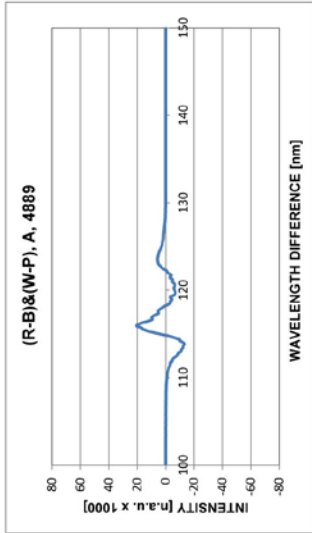
28.01.2012 Komora 2, sedište br.8, početak



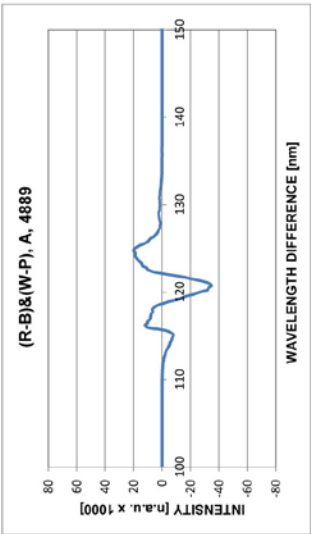
sredina



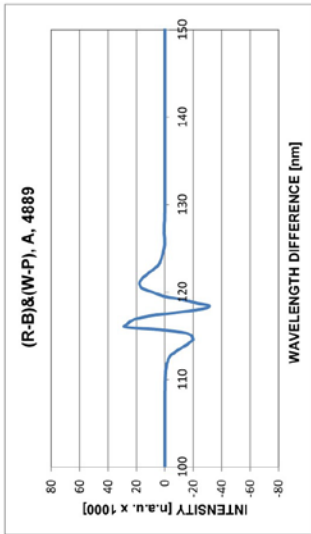
kraj



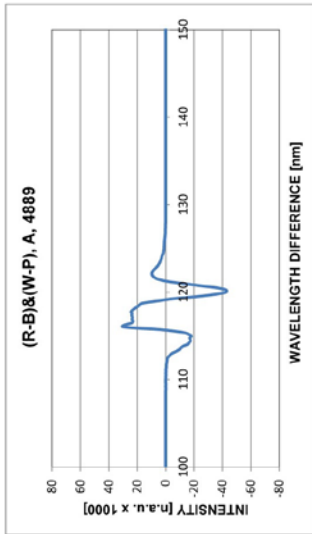
28.01.2012 Komora 2, sedište br.7, početak



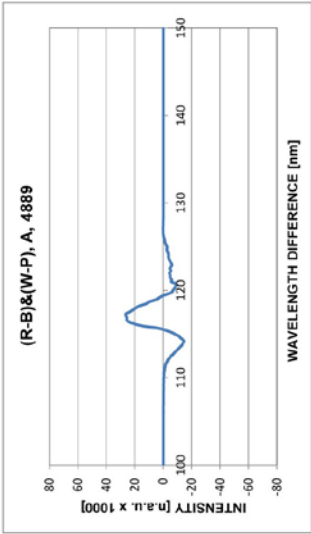
sredina



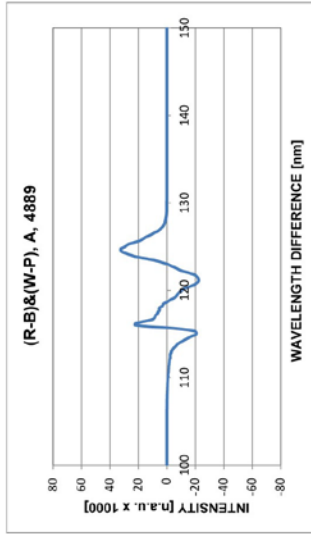
kraj



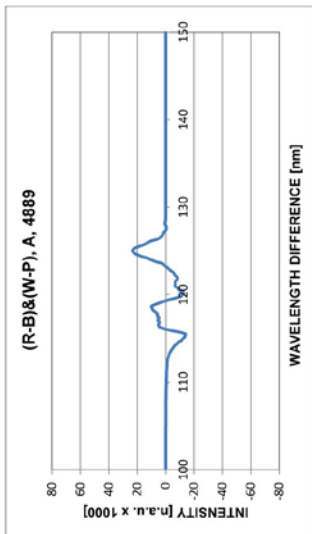
28.01.2012 Komora 2, sedište br.12, početak



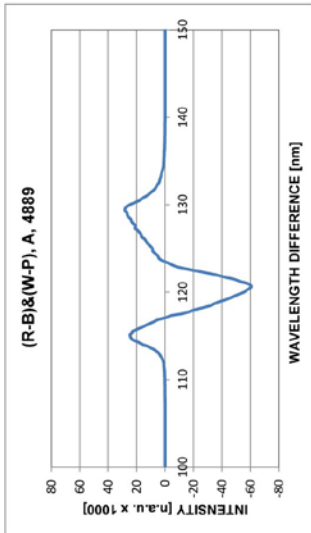
sredina



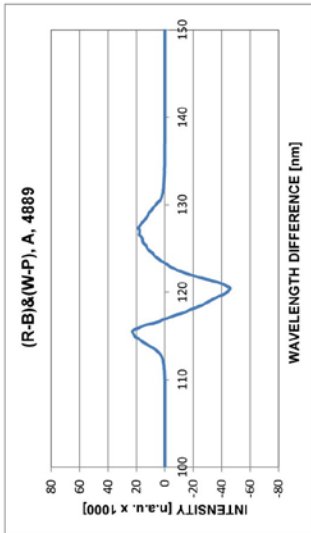
kraj



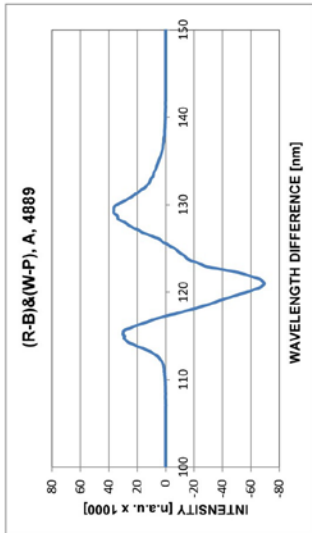
28.01.2012 Komora 2, sedište br.11, početak



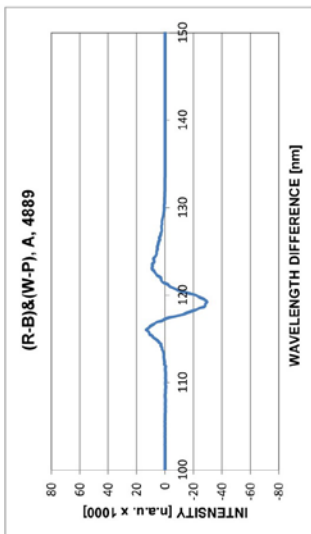
sredina



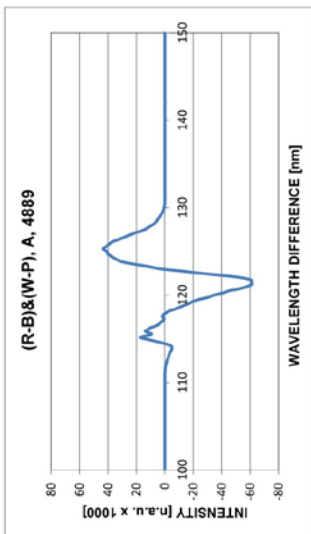
kraj



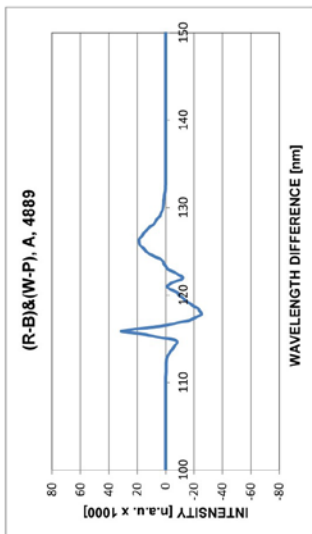
28.01.2012 Komora 2, sedište br.10, početak



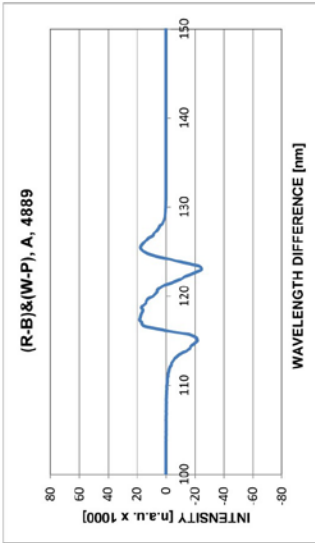
sredina



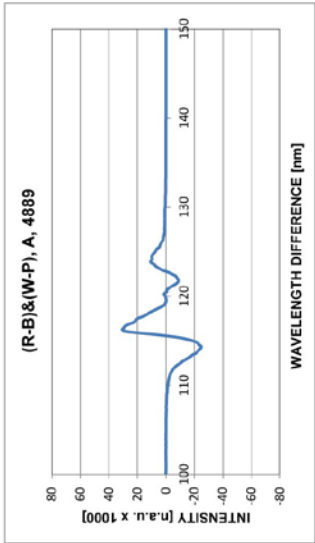
kraj



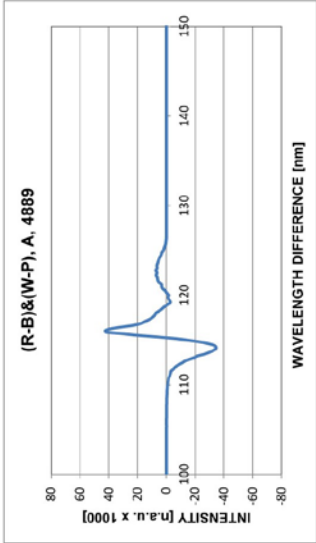
28.01.2012 Komora 3, sedište br.9, početak



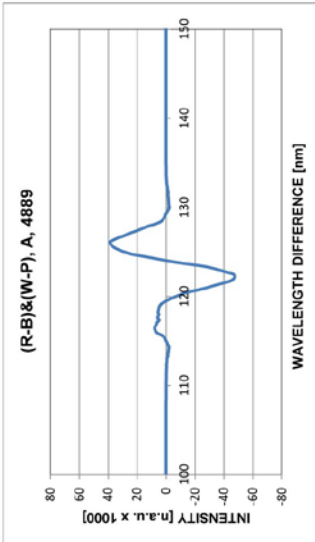
sredina



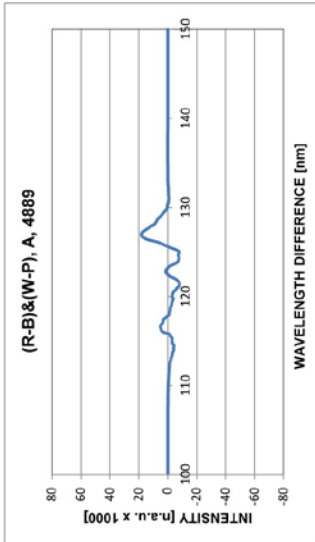
kraj



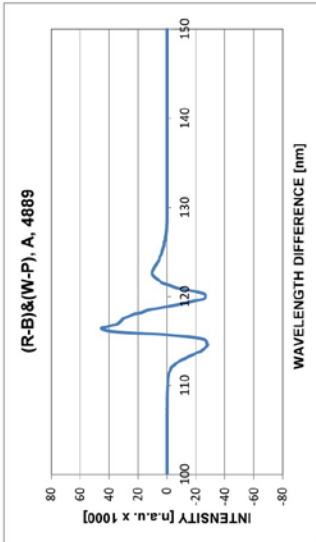
28.01.2012 Komora 3, sedište br.8, početak



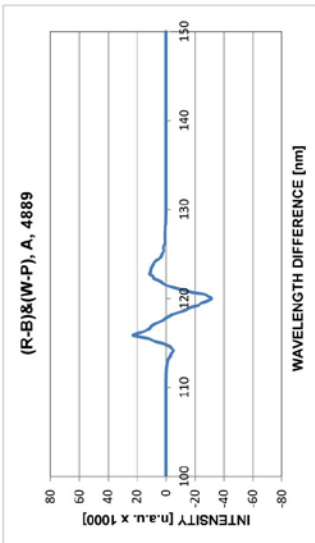
sredina



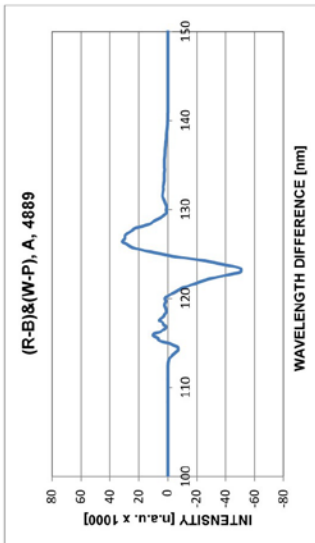
kraj



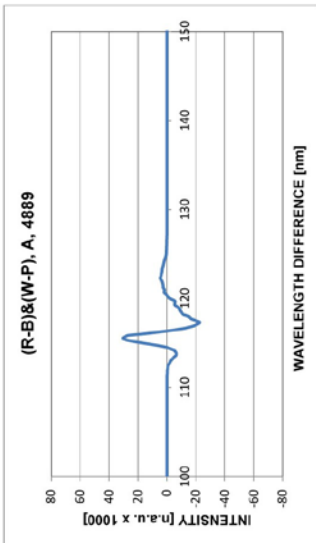
28.01.2012 Komora 3, sedište br.7, početak



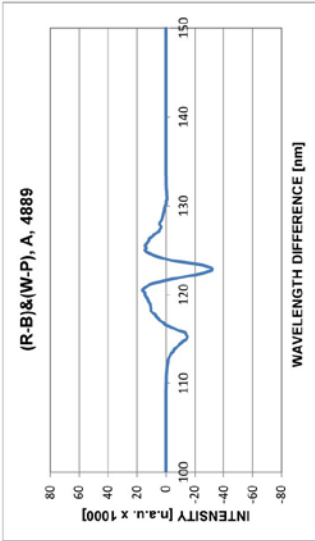
sredina



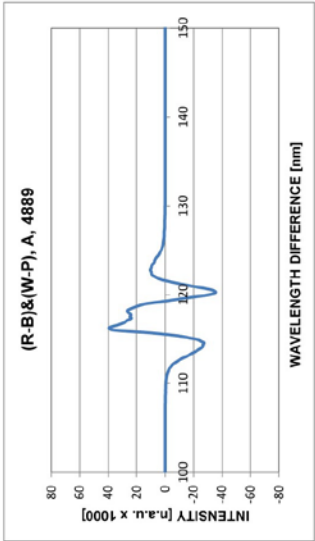
kraj



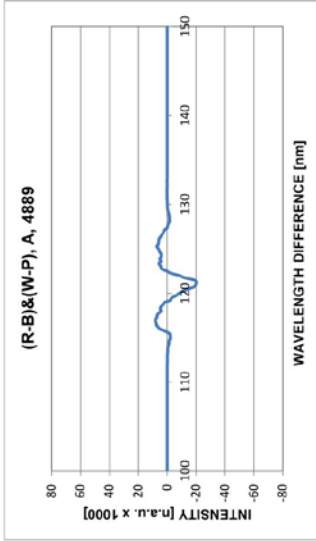
28.01.2012 Komora 3, sedište br.12, početak



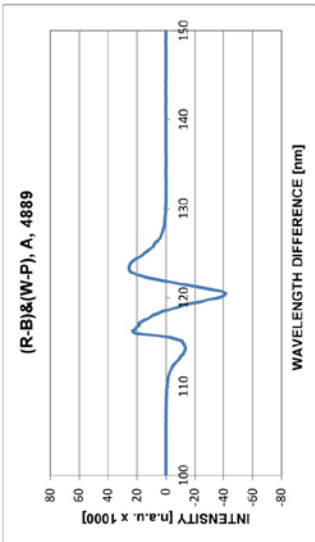
sredina



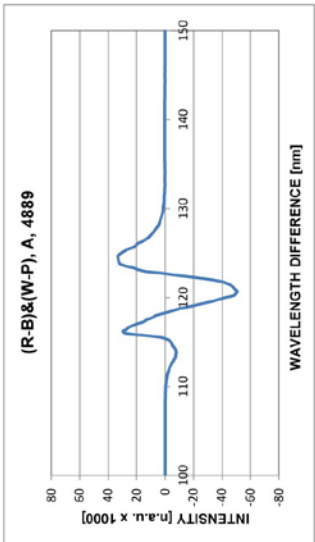
kraj



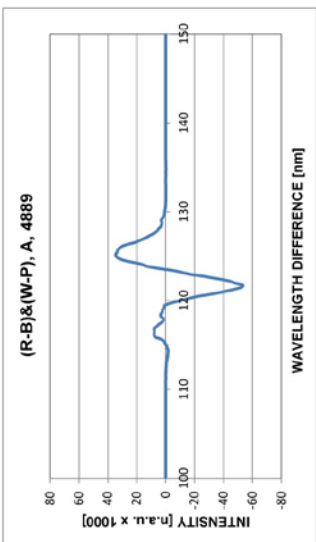
28.01.2012 Komora 3, sedište br.11, početak



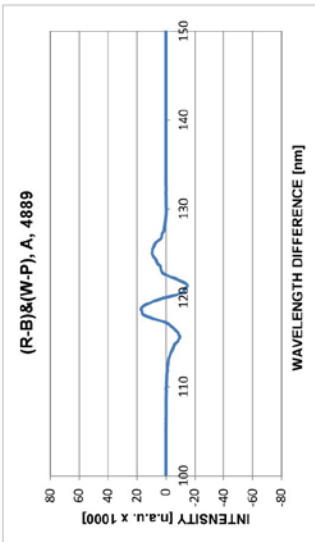
sredina



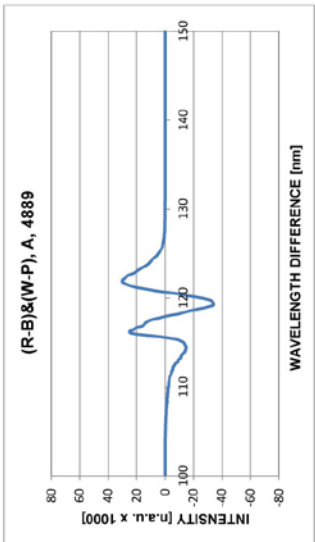
kraj



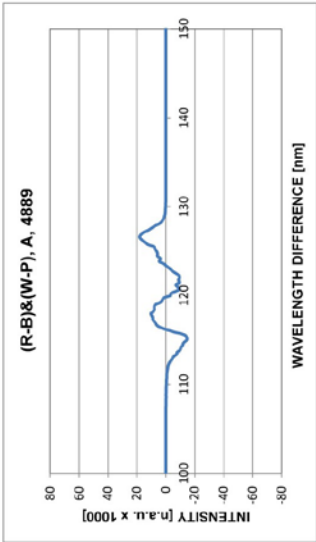
28.01.2012 Komora 3, sedište br.10, početak



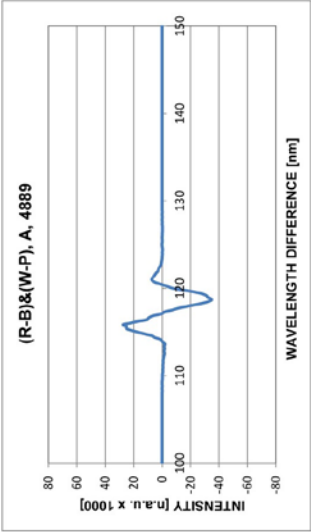
sredina



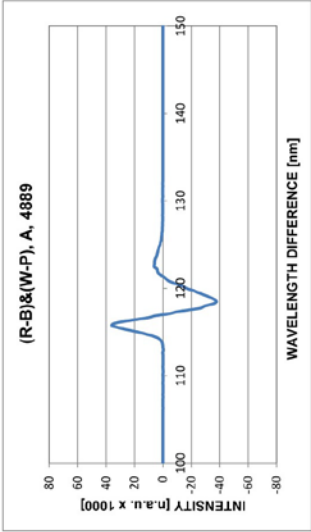
kraj



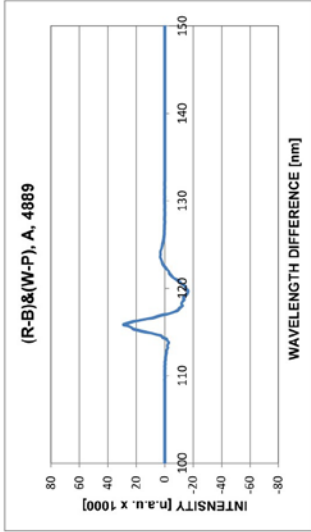
28.01.2012 Komora 4, sedište br.9, početak



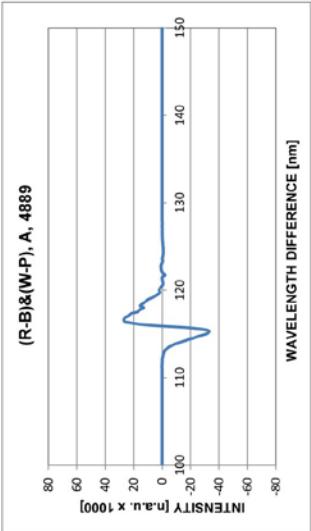
sredina



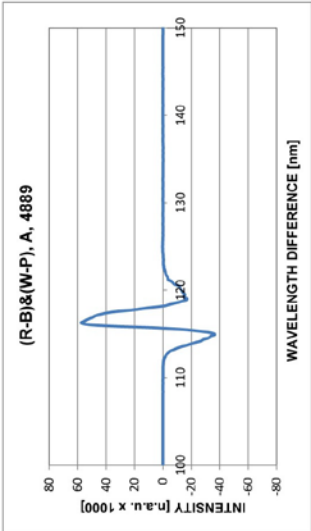
kraj



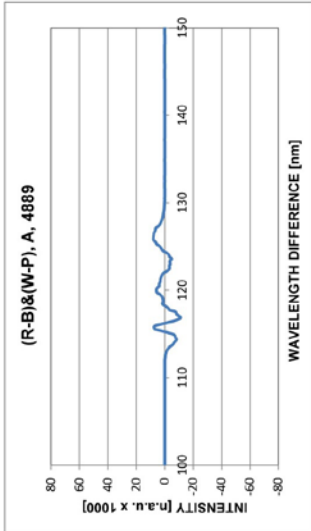
28.01.2012 Komora 4, sedište br.8, početak



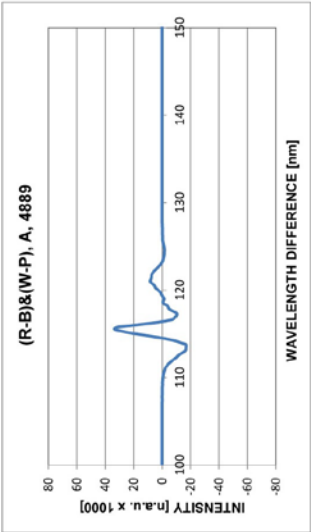
sredina



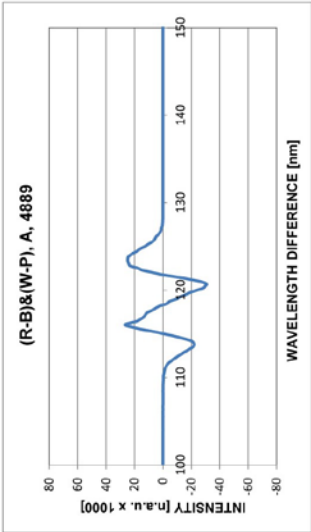
kraj



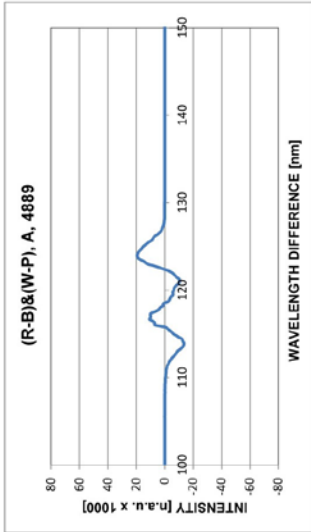
28.01.2012 Komora 4, sedište br.7, početak



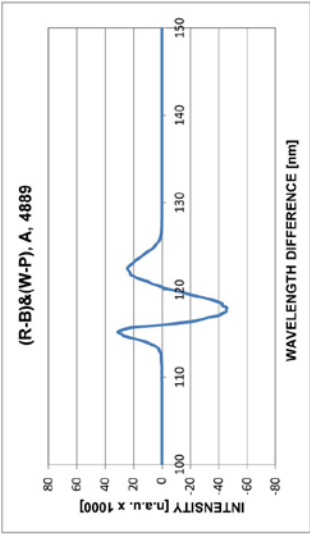
sredina



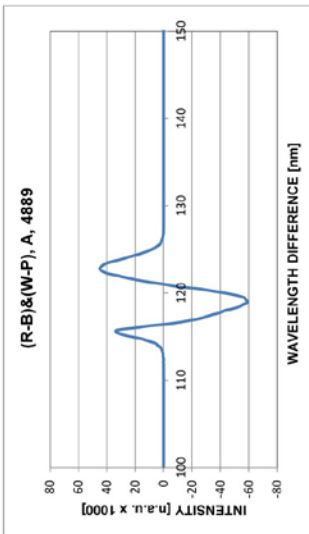
kraj



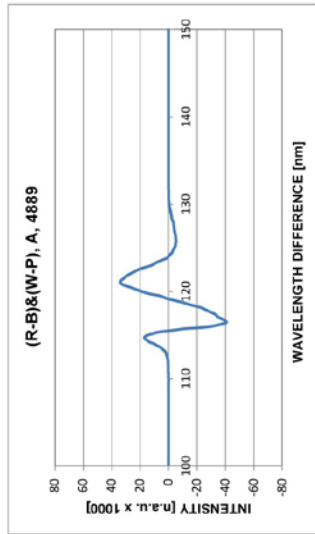
28.01.2012 Komora 4, sedište br.12, početak



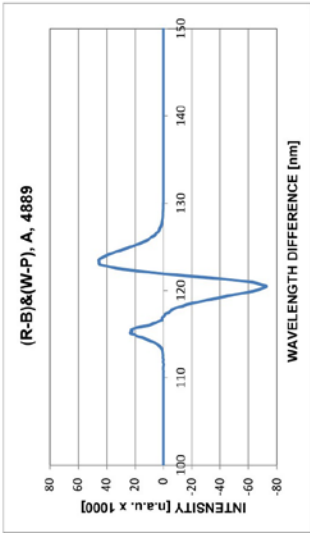
sredina



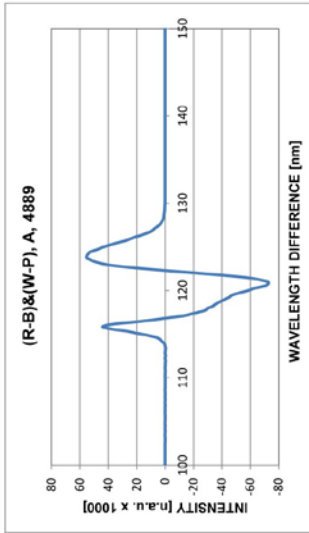
kraj



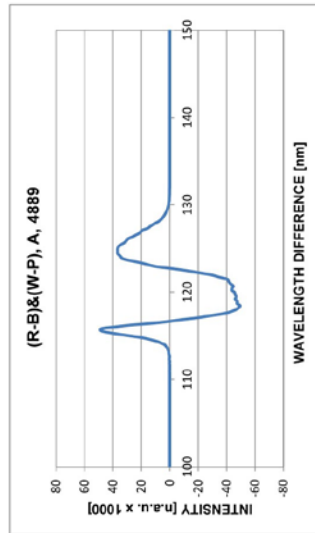
28.01.2012 Komora 4, sedište br.11, početak



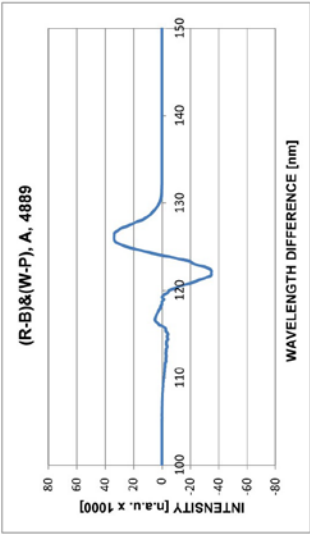
sredina



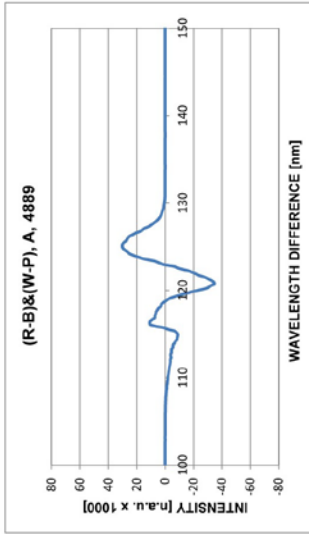
kraj



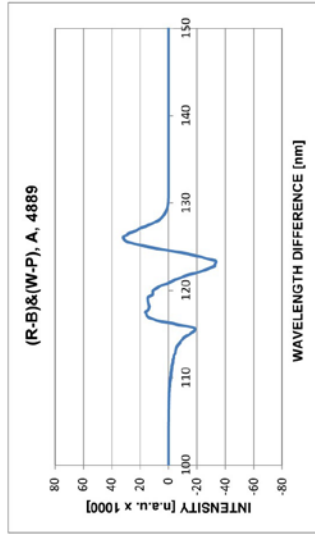
28.01.2012 Komora 4, sedište br.10, početak



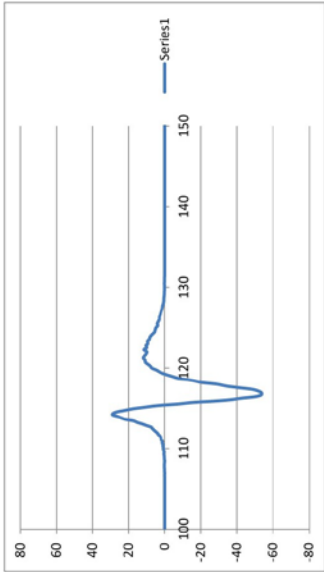
sredina



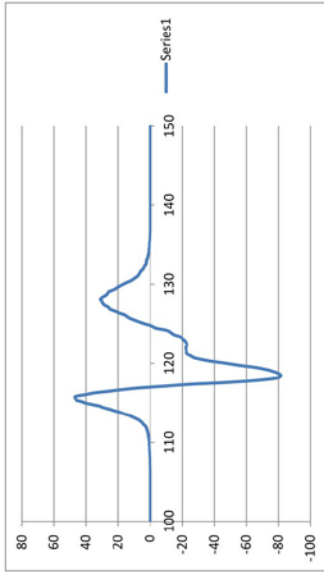
kraj



30.01.2012 Komora 1, sedište br.11, početak

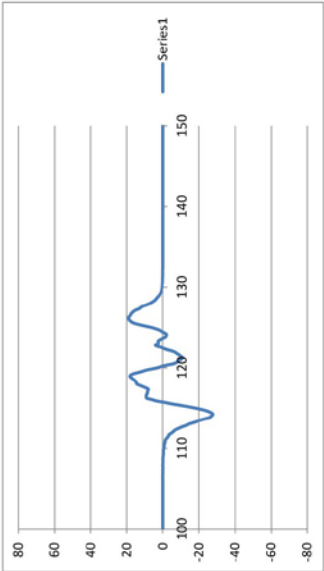


sredina

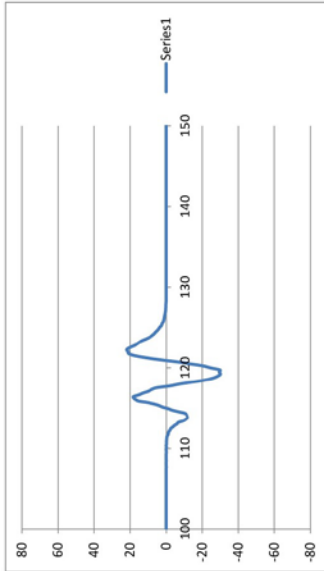


kraj

30.01.2012 Komora 1, sedište br.8, početak

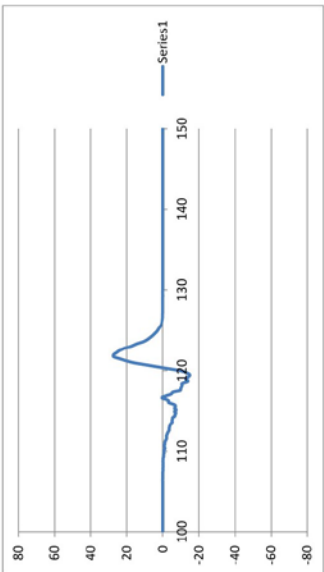


sredina

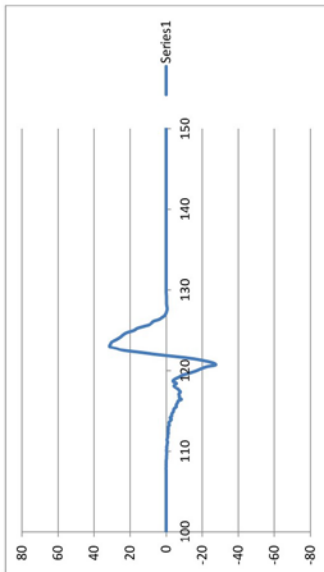


kraj

30.01.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



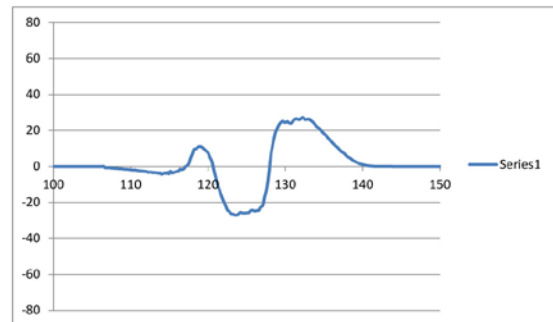
sredina



kraj

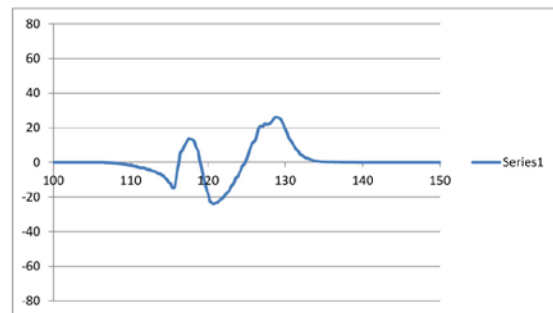
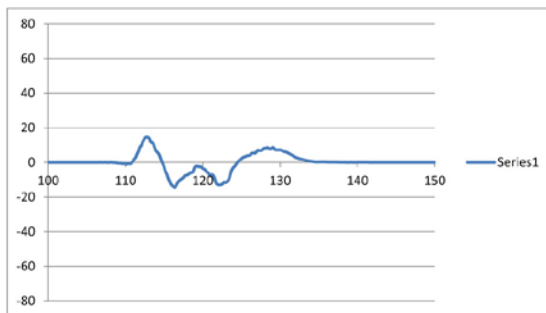
01.02.2012 Komora 1, sedište br. 7, početak

01.02.2012 Komora 1, sedište br. 8, početak



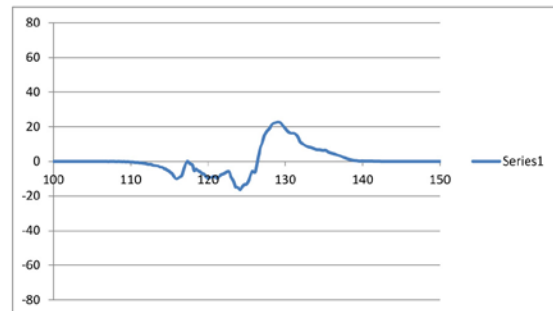
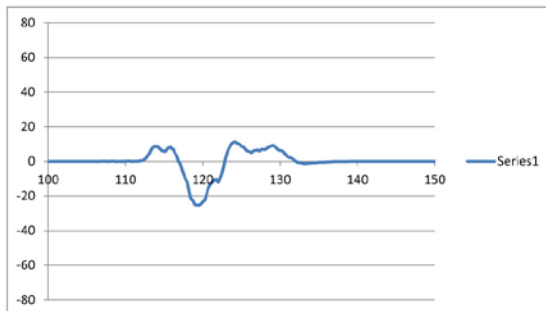
sredina

sredina

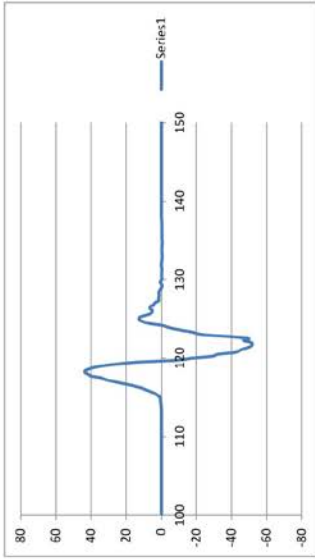


kraj

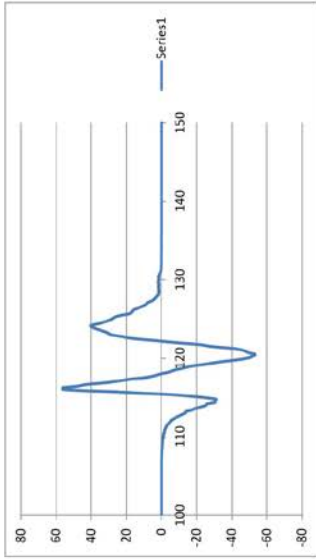
kraj



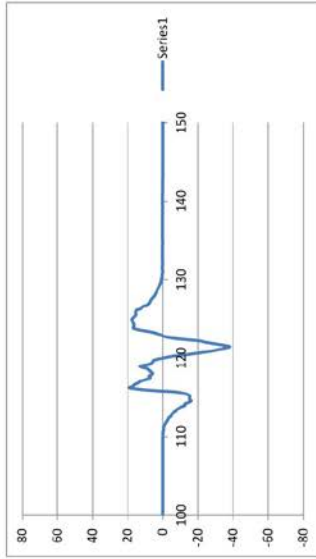
07.02.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



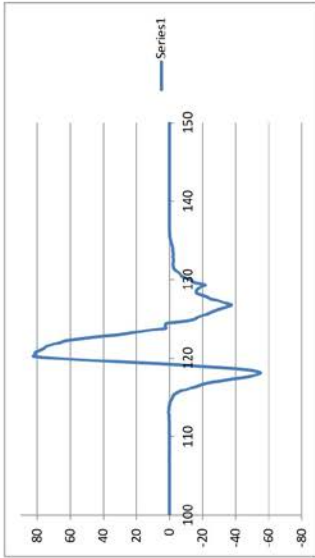
sredina



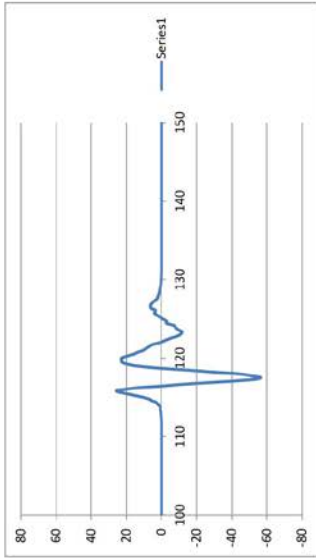
kraj



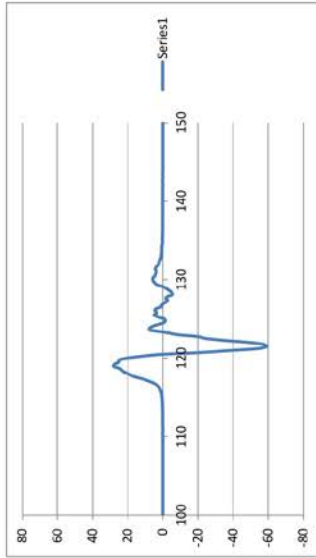
07.02.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



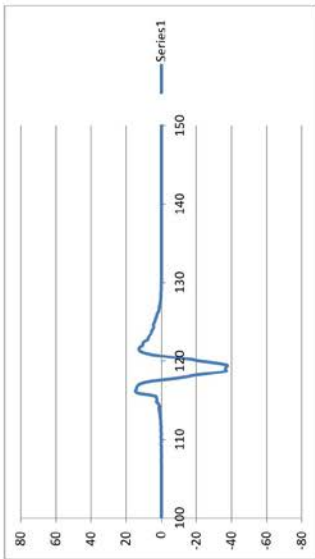
sredina



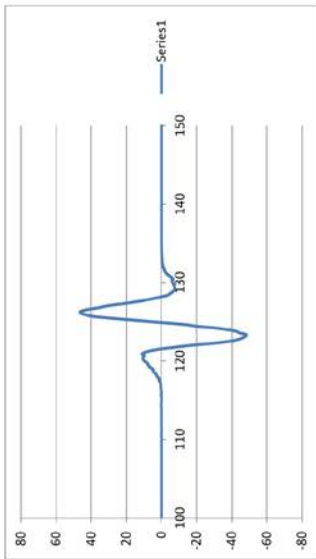
kraj



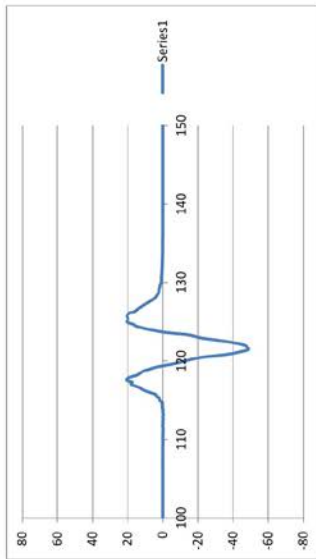
07.02.2012 Komora 1, mesto br.7, početak



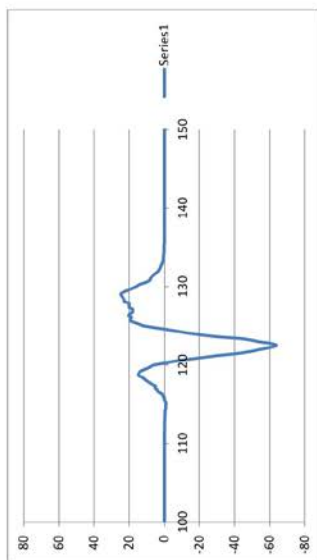
sredina



kraj

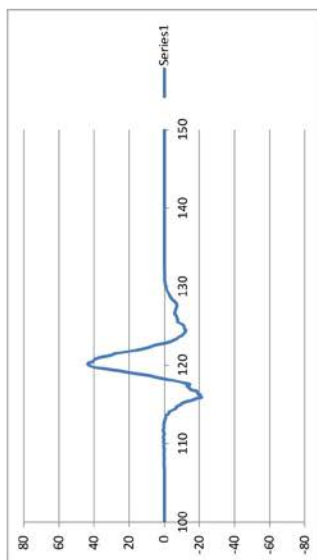


07.02.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



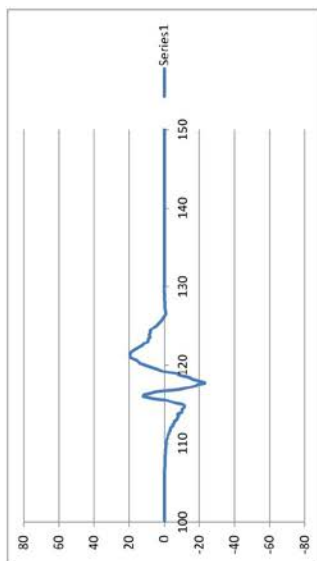
sredina

07.02.2012 Komora 1, sedište br.11, početak



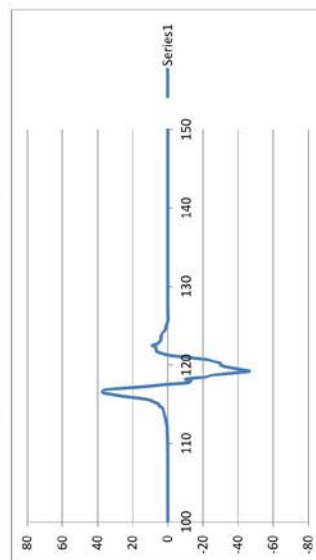
sredina

07.02.2012 Komora 1, sedište br.12, početak

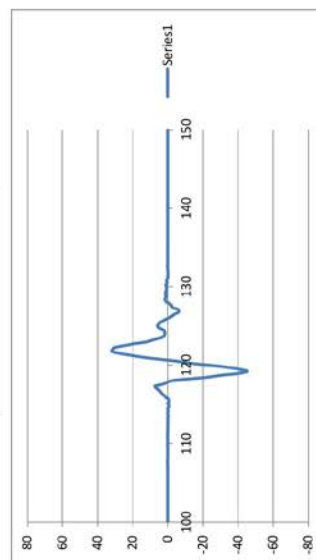


sredina

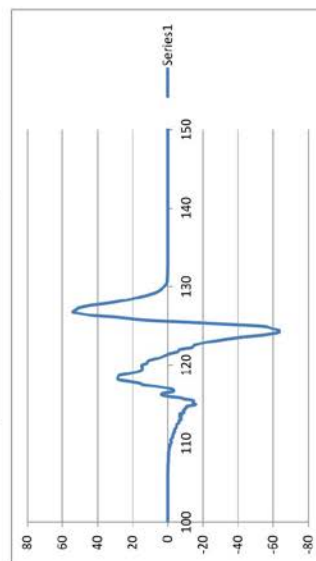
kraj



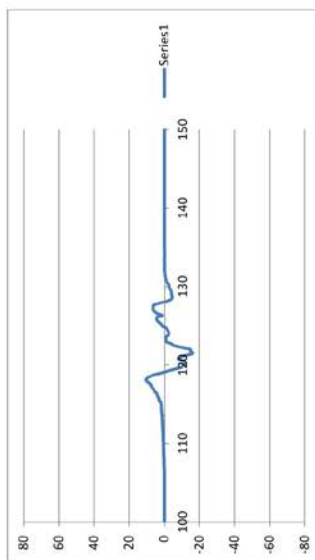
kraj



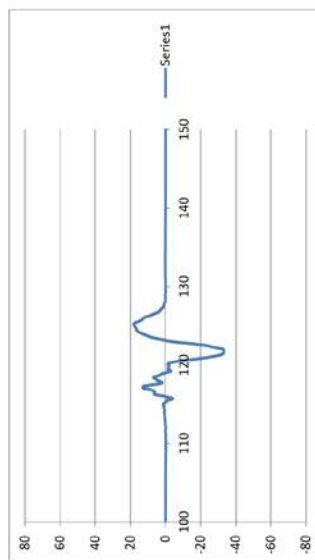
kraj



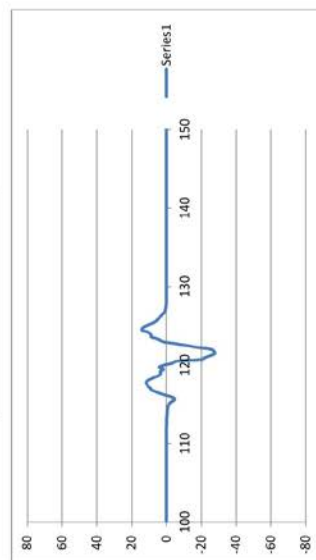
10.02.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



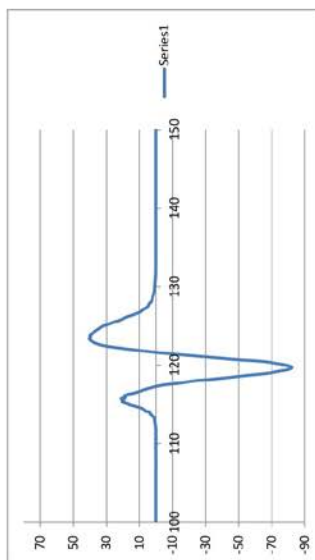
sredina



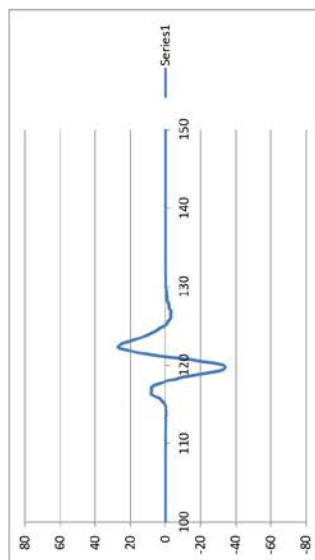
kraj



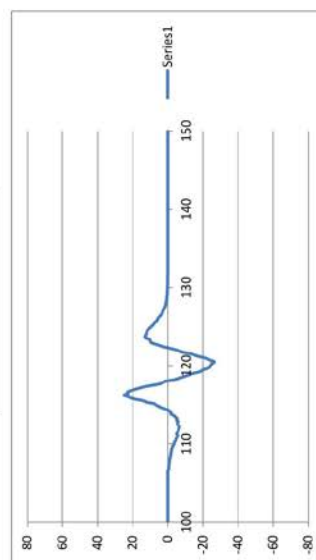
10.02.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



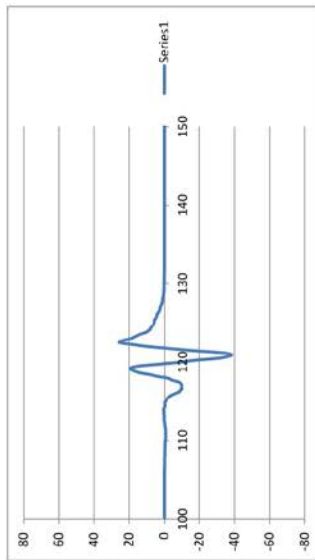
sredina



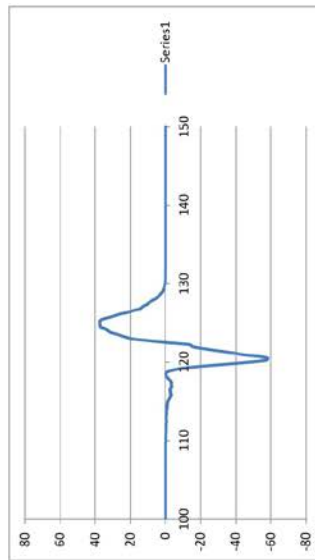
kraj



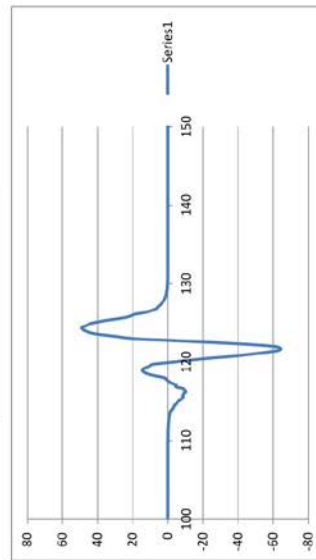
10.02.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



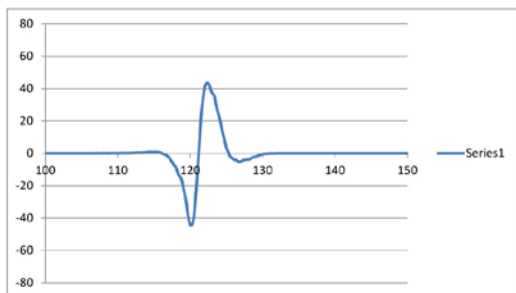
sredina



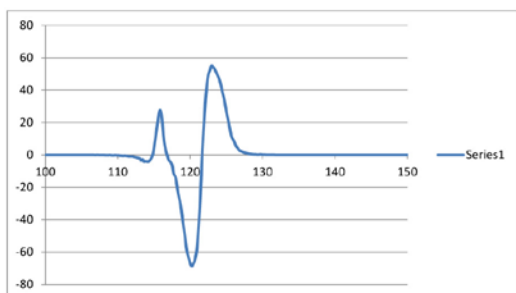
kraj



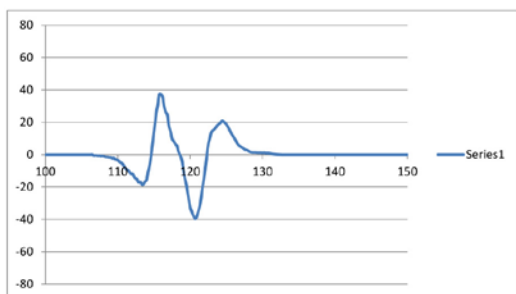
10.02.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



sredina

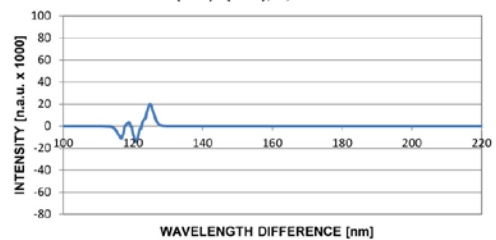


kraj

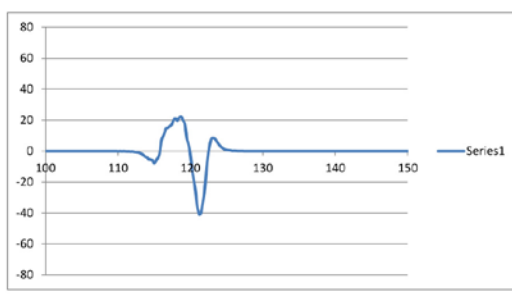
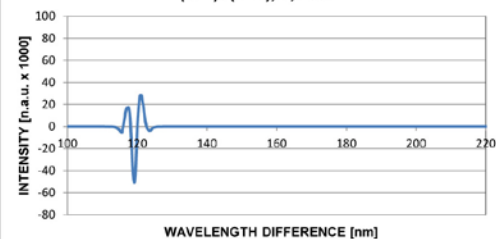


10.02.2012 Komora 1, sedište br.12, početak

(R-B)&(W-P), A, 4889



(R-B)&(W-P), A, 4889



13.02.2012 Komora 1, sedište br.9, početak

NEMA

sredina

NEMA

kraj

NEMA

13.02.2012 Komora 1, sedište br.8, početak

NEMA

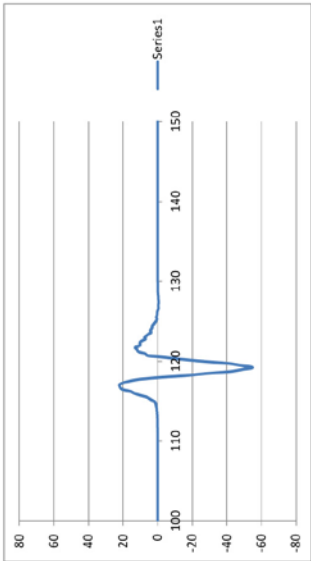
sredina

NEMA

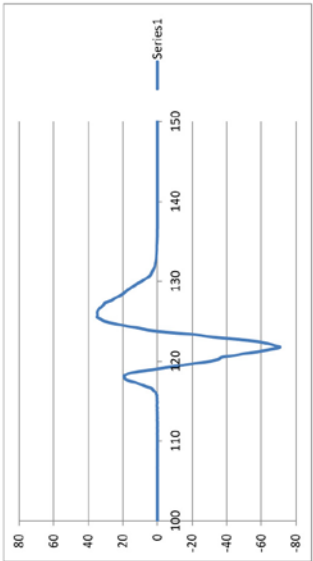
kraj

NEMA

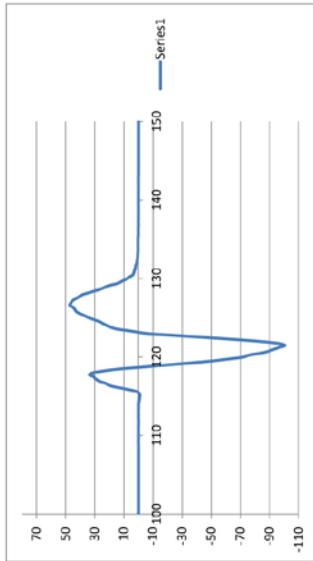
13.02.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



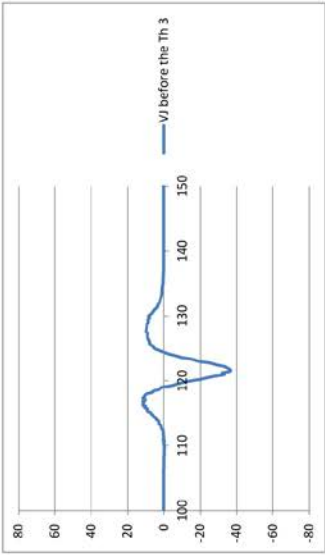
sredina



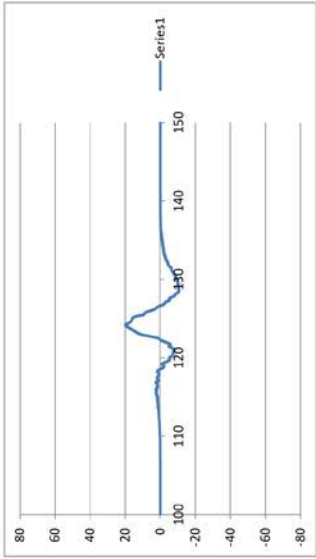
kraj



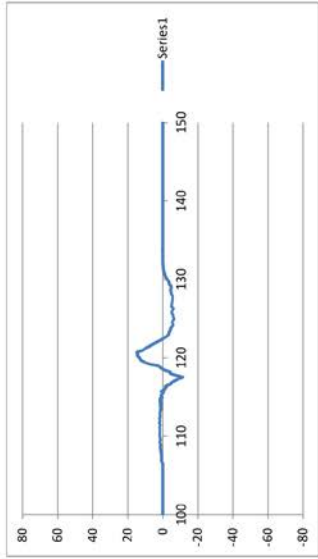
17.02.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



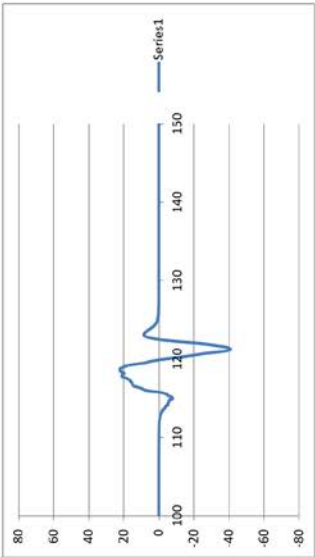
sredina



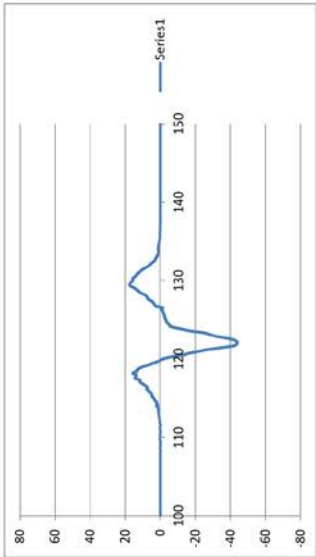
kraj



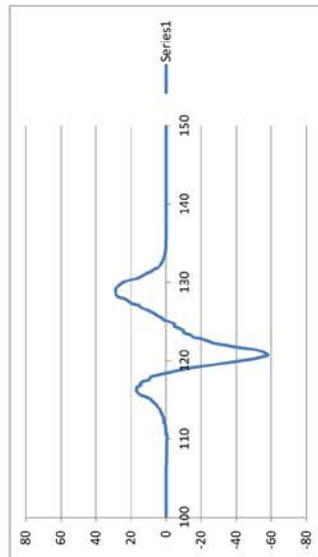
17.02.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



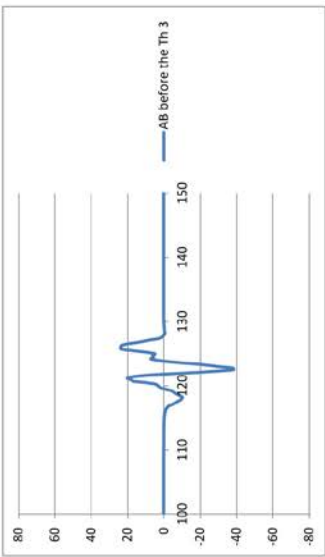
sredina



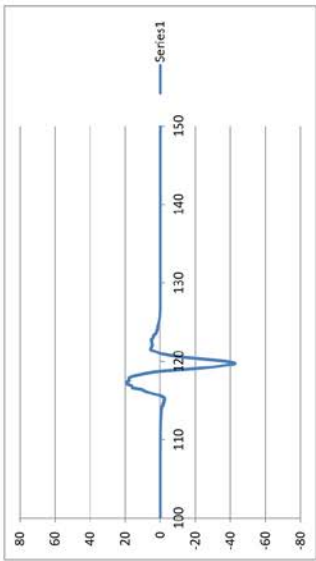
kraj



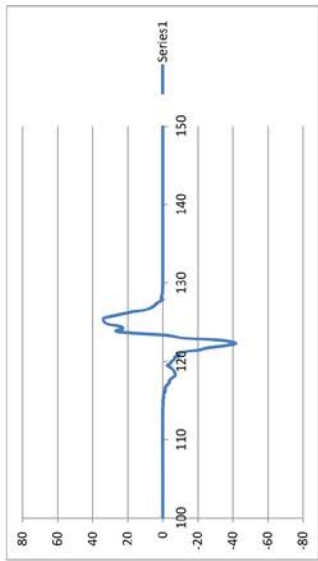
17.02.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



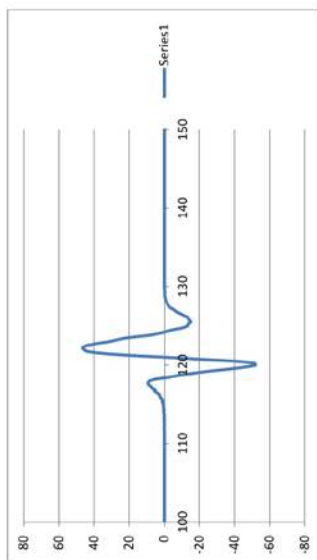
sredina



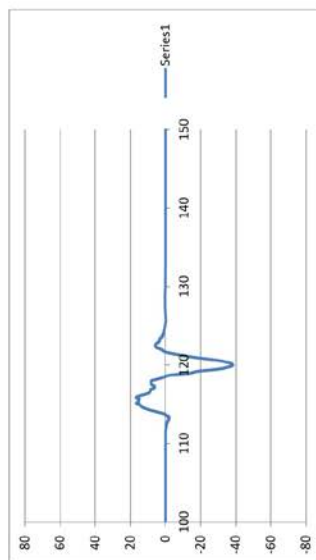
kraj



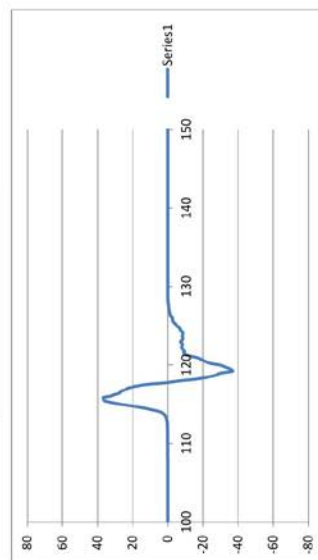
21.02.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



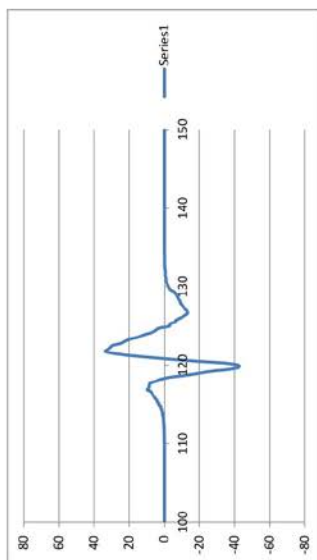
sredina



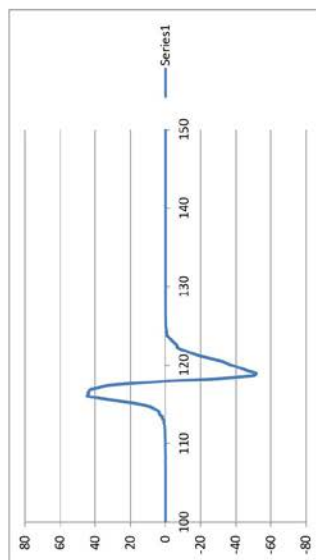
kraj



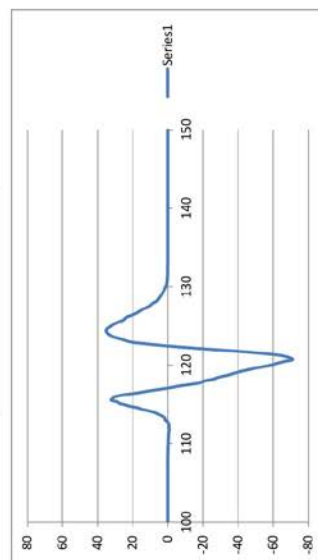
21.02.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



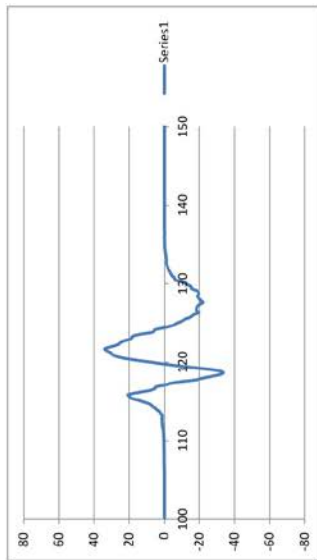
sredina



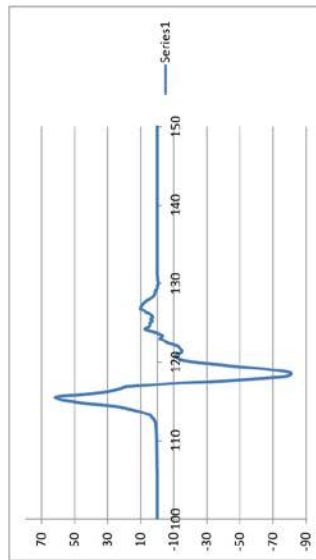
kraj



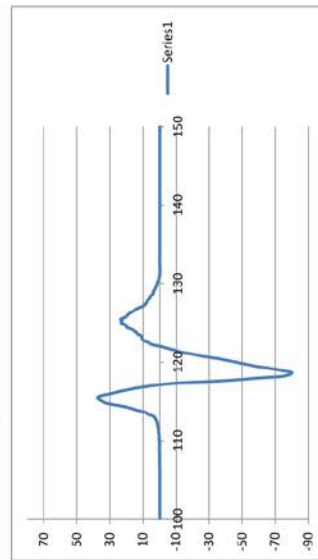
21.02.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



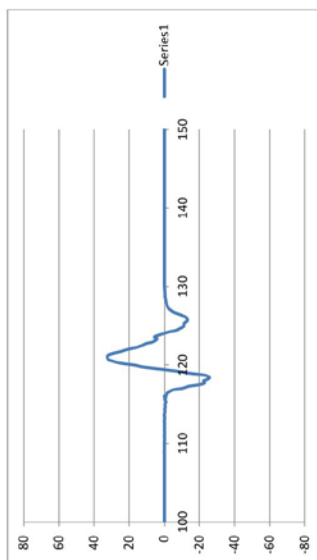
sredina



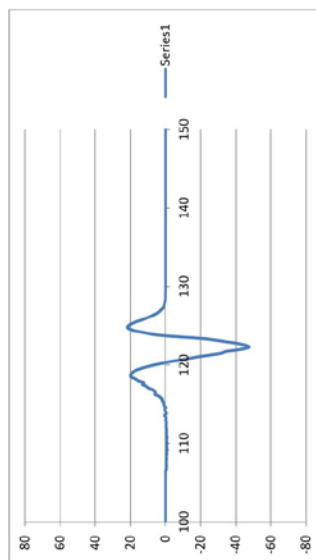
kraj



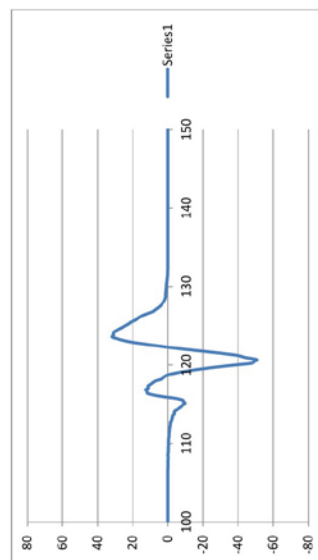
21.02.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



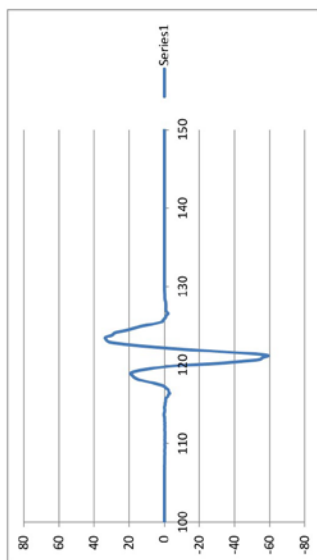
sredina



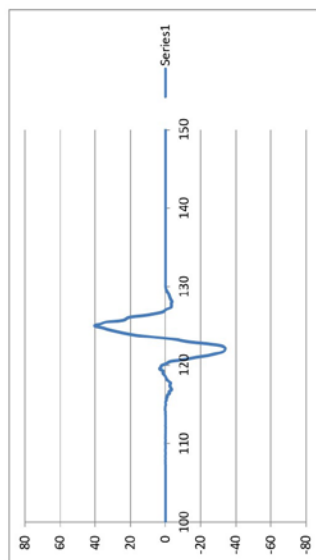
kraj



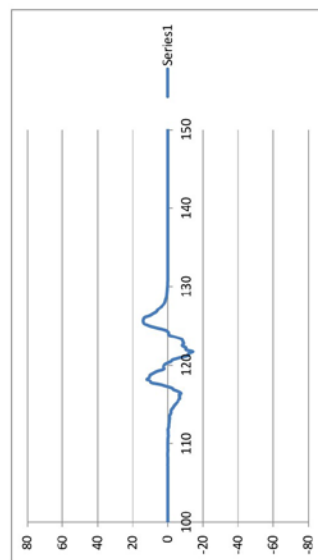
21.02.2012 Komora 1, sedište br.11, početak



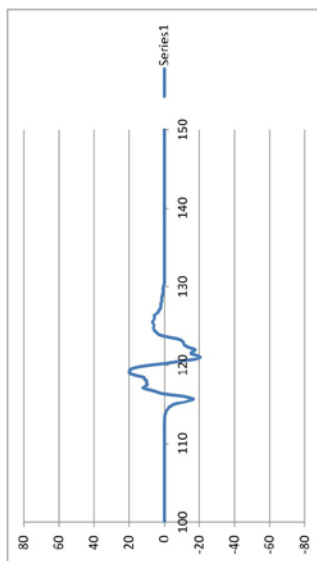
sredina



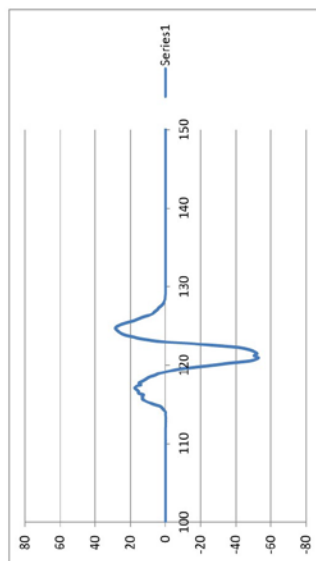
kraj



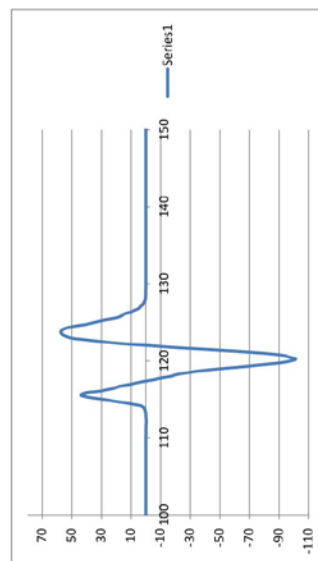
21.02.2012 Komora 1, sedište br.12, početak



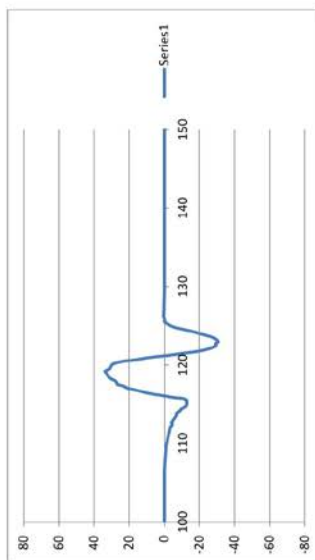
sredina



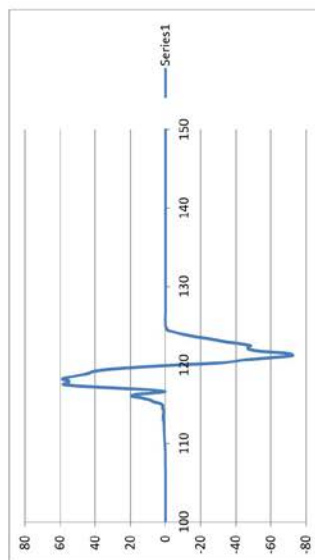
kraj



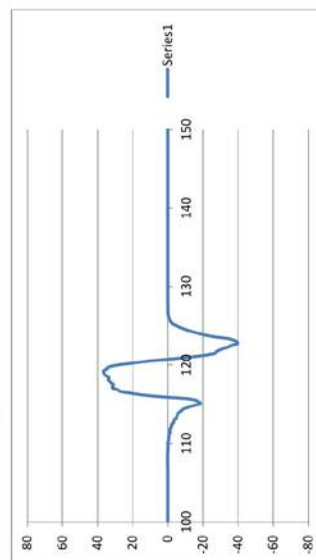
24.02.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



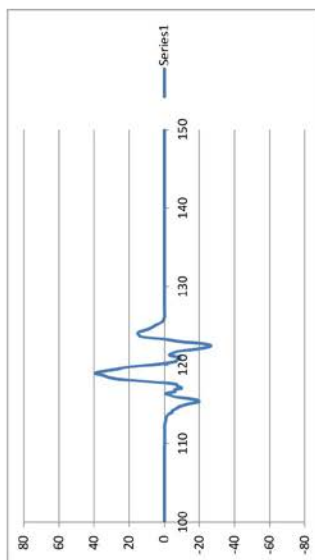
sredina



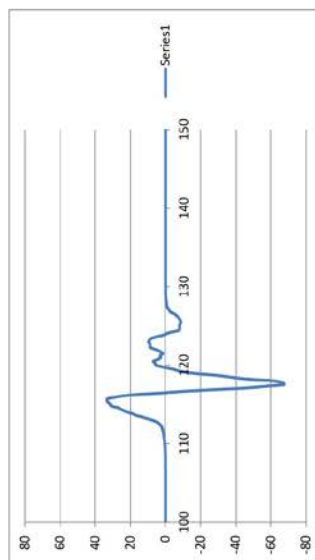
kraj



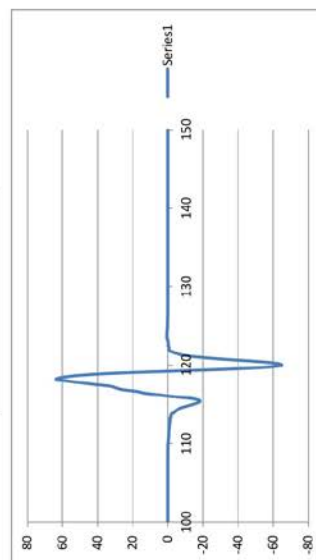
24.02.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



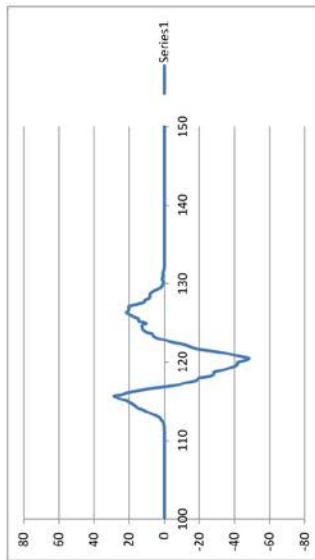
sredina



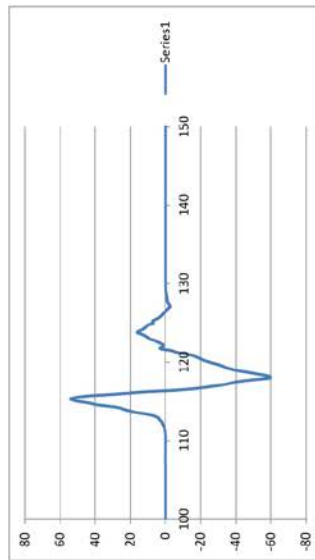
kraj



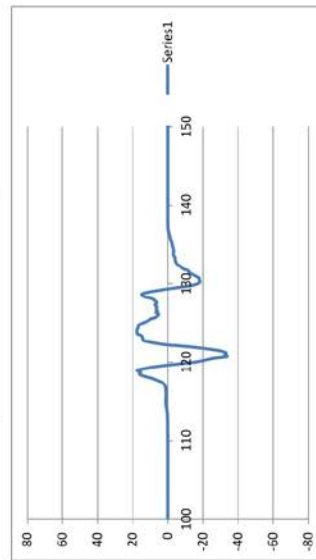
24.02.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



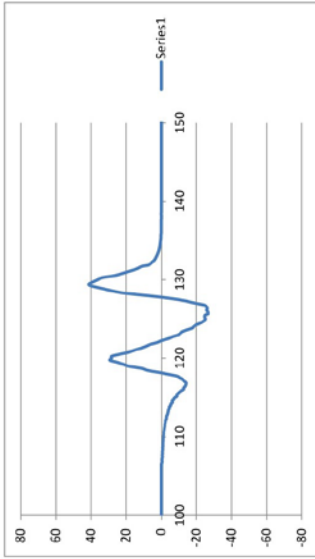
sredina



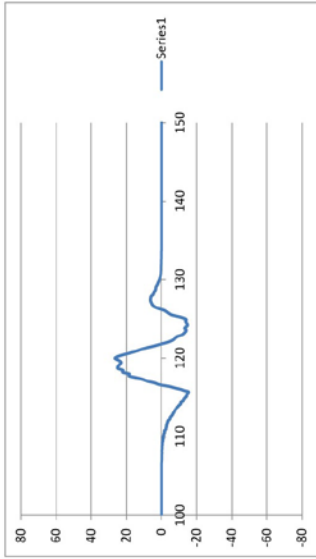
kraj



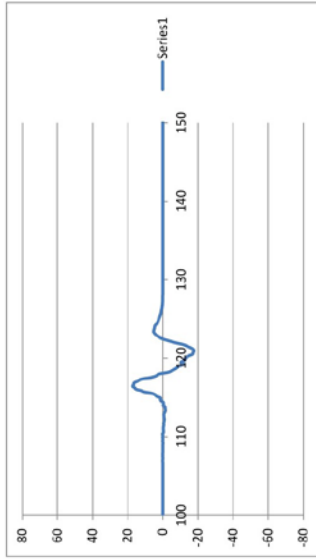
24.02.2012 Komora 1, sedište br.12, početak



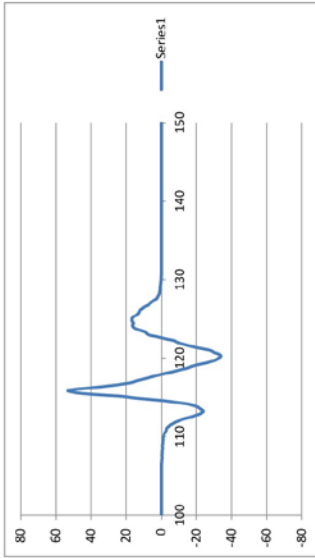
sredina



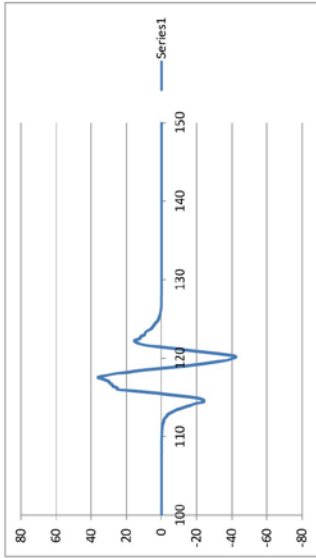
kraj



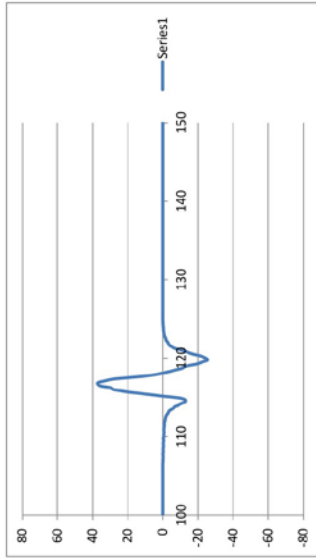
24.02.2012 Komora 1, sedište br.11, početak



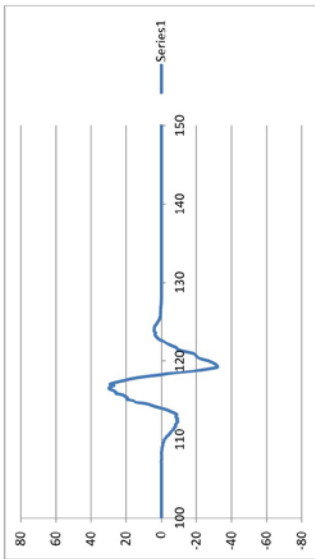
sredina



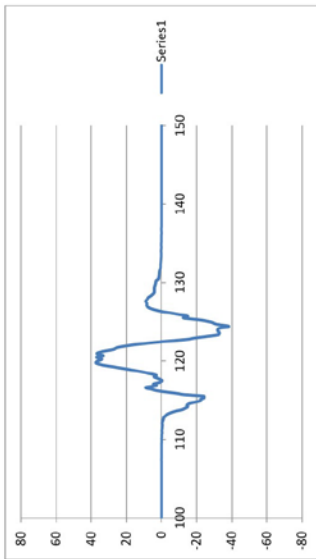
kraj



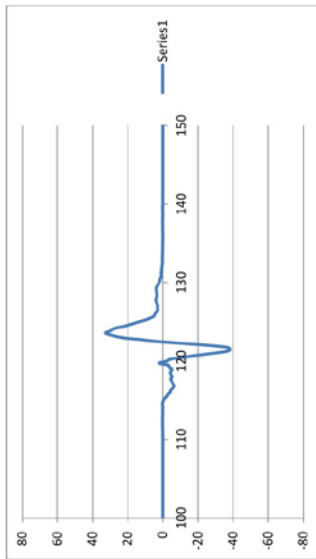
24.02.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



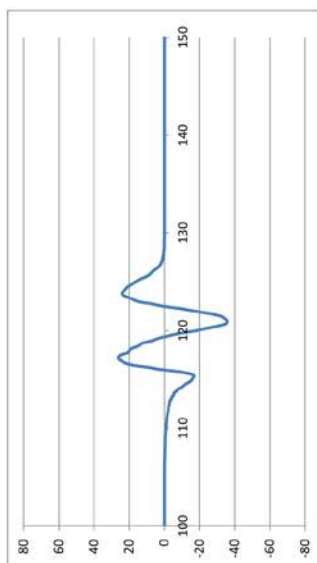
sredina



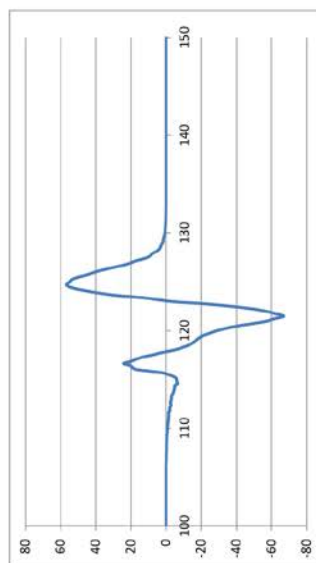
kraj



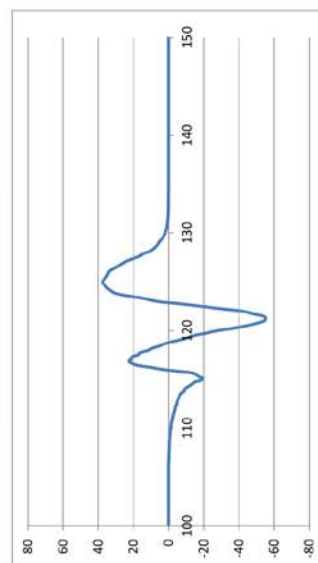
24.02.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 7, početak



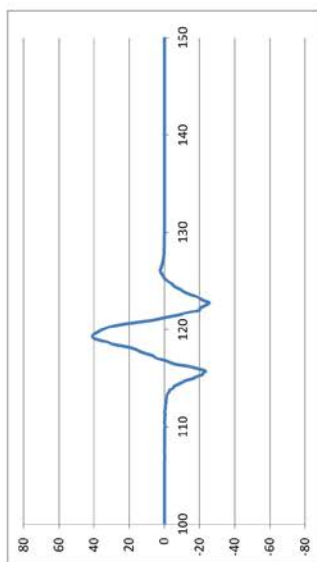
sredina



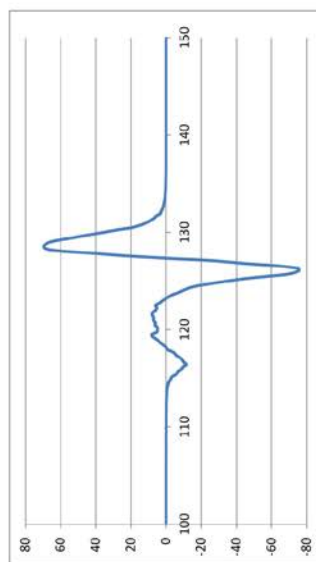
kraj



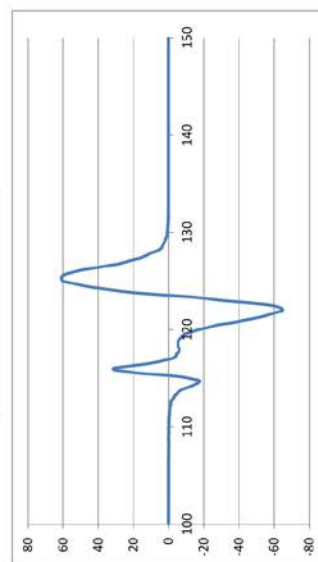
24.02.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 8, početak



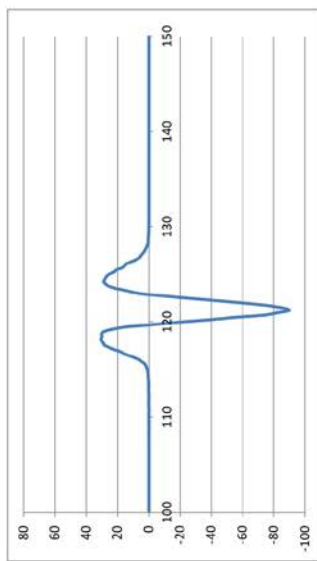
sredina



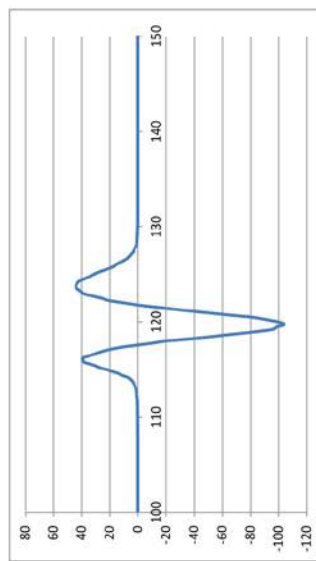
kraj



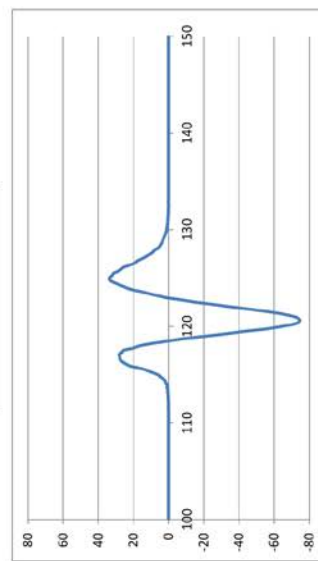
24.02.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 9, početak



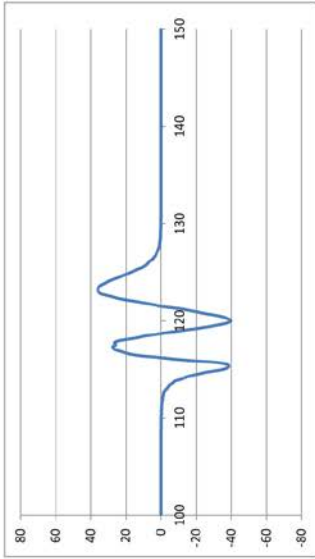
sredina



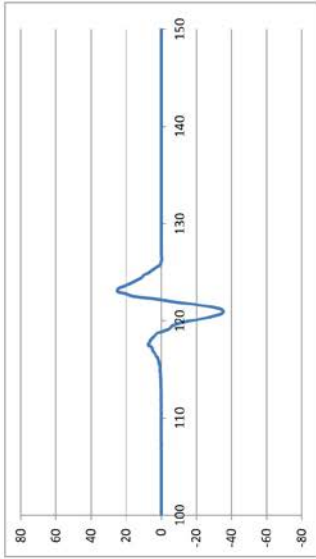
kraj



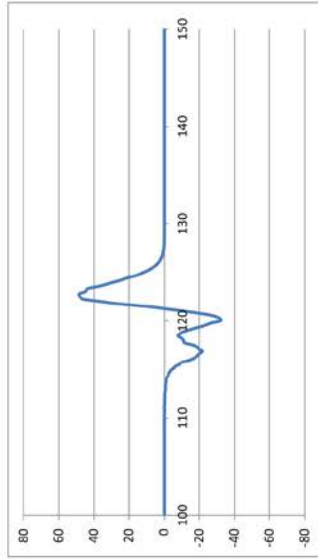
24.02.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 12, početak



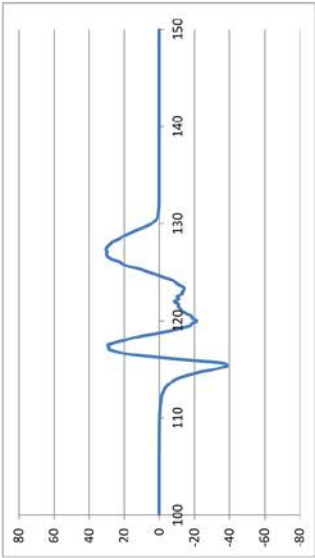
sredina



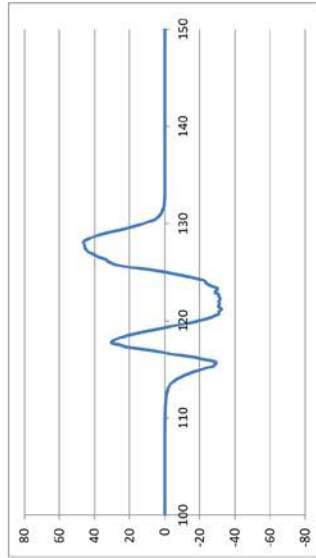
kraj



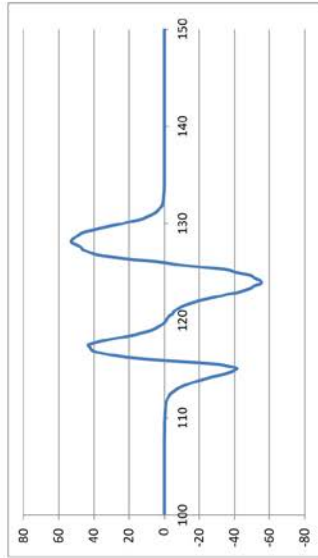
24.02.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 11, početak



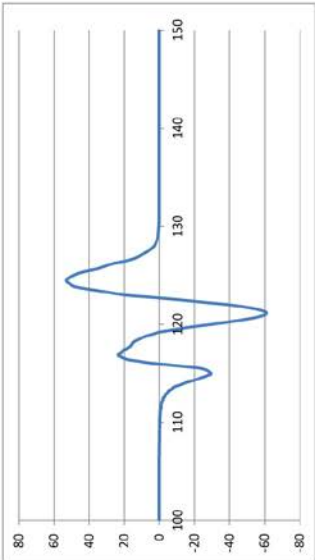
sredina



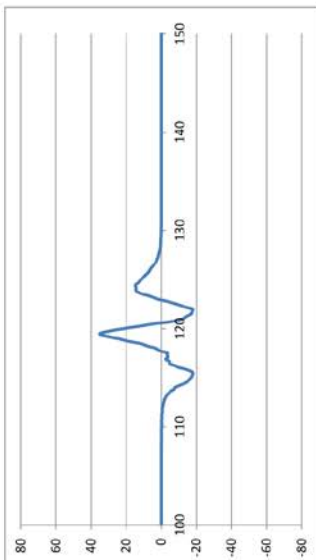
kraj



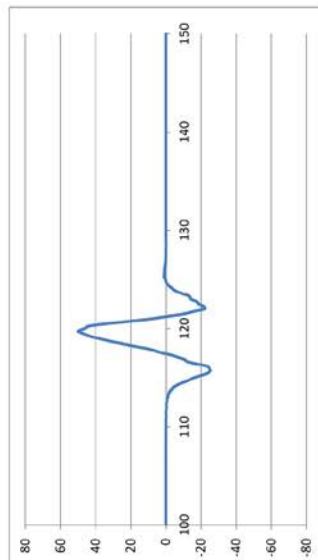
24.02.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 10, početak



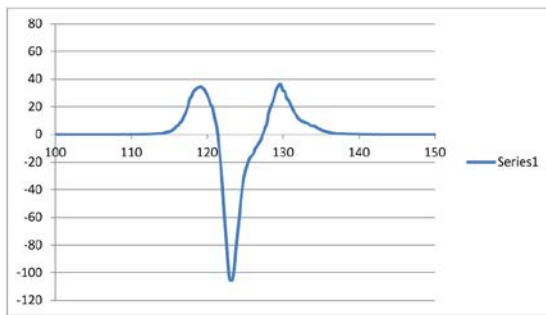
sredina



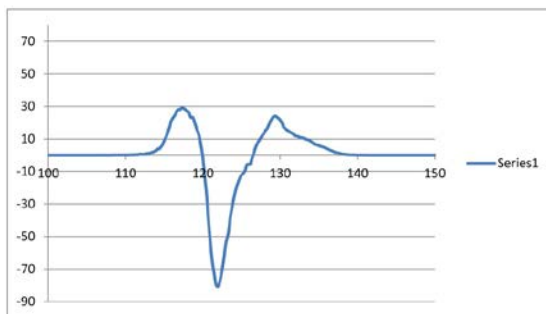
kraj



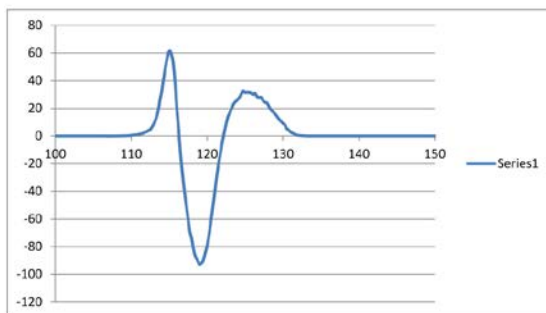
28.02.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



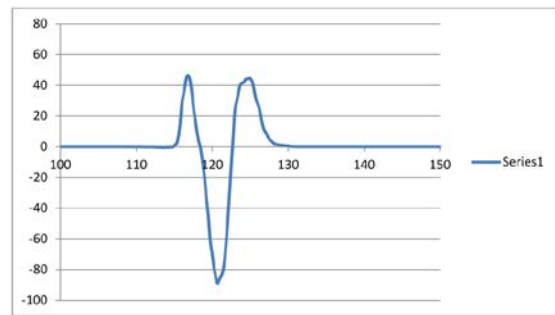
sredina



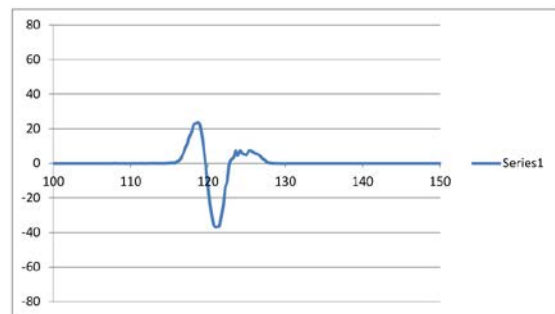
kraj



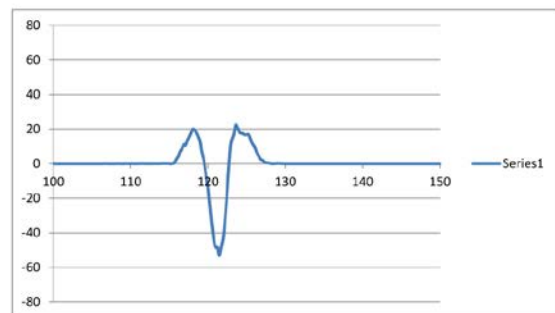
28.02.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



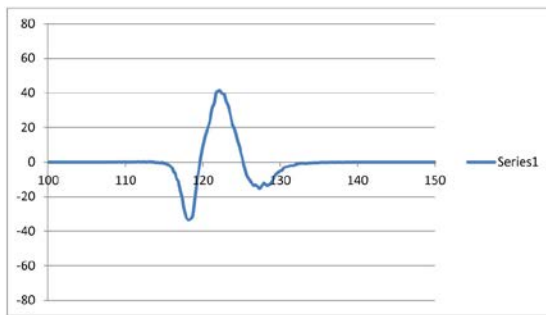
sredina



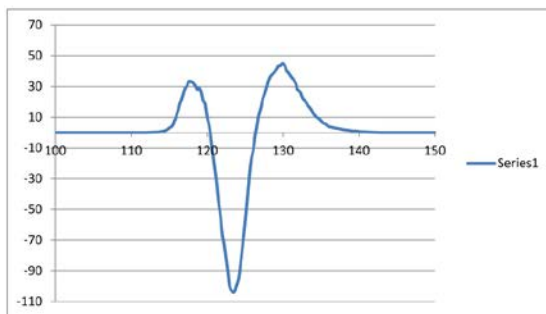
kraj



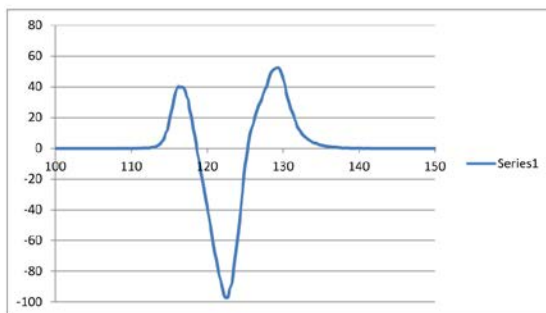
28.02.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



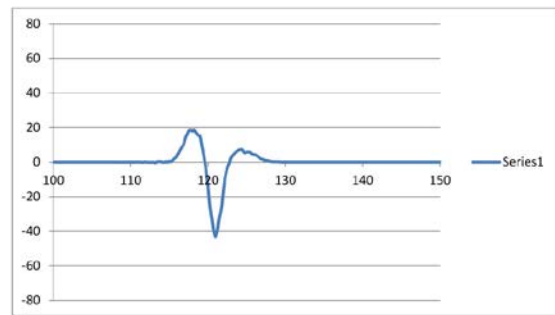
sredina



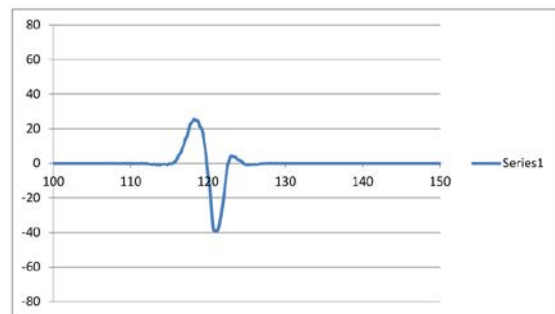
kraj



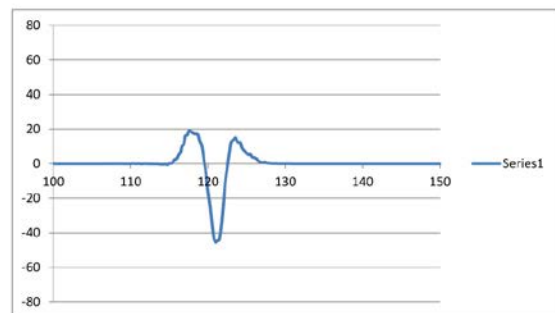
28.02.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



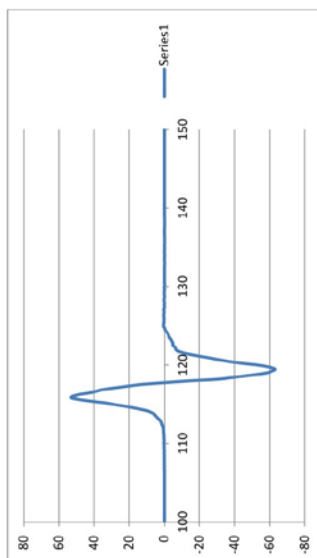
sredina



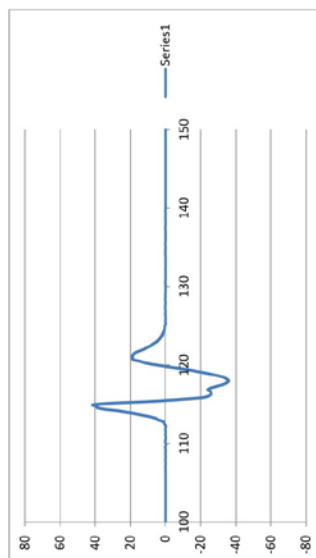
kraj



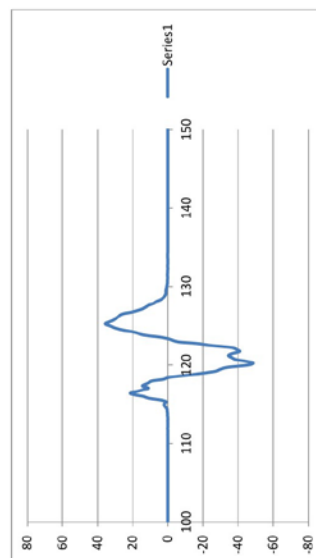
05.03.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



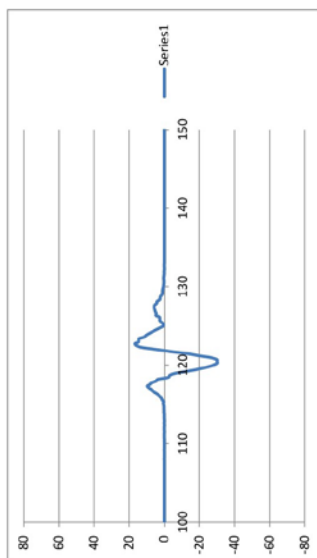
sredina



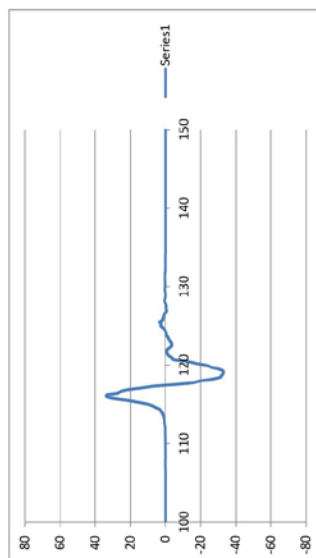
kraj



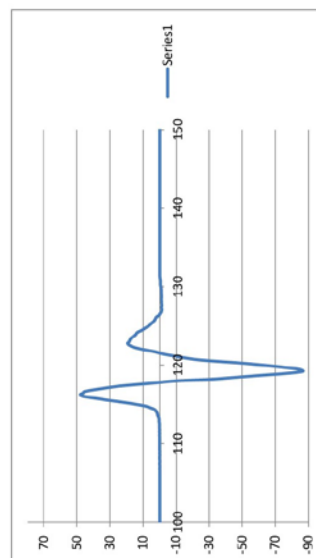
05.03.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



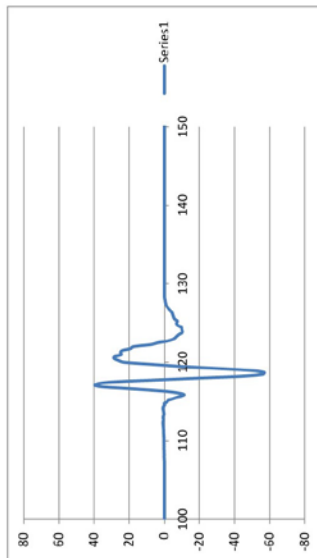
sredina



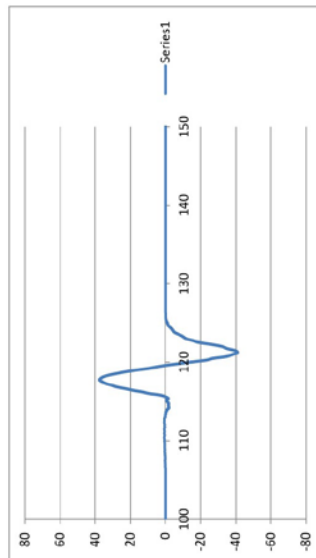
kraj



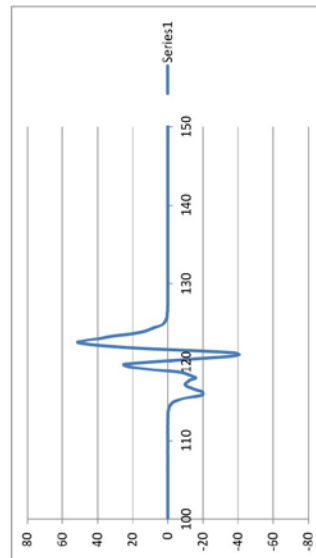
05.03.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



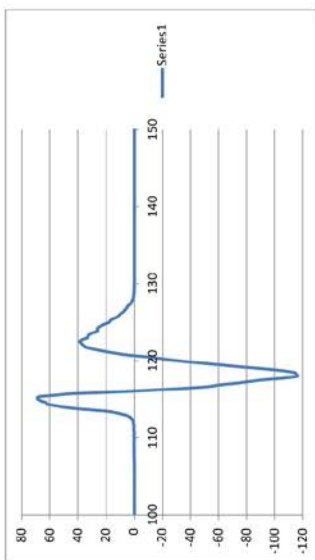
sredina



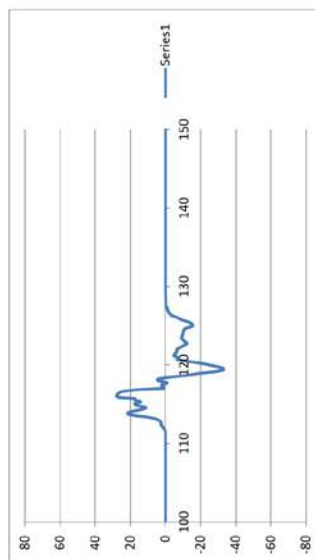
kraj



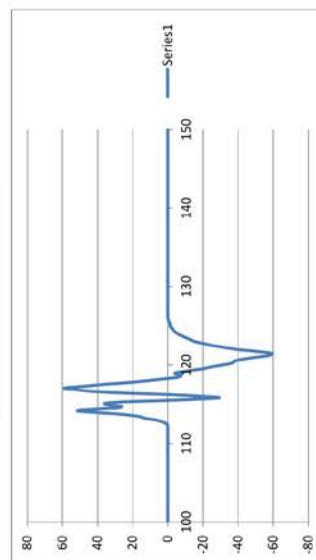
05.03.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



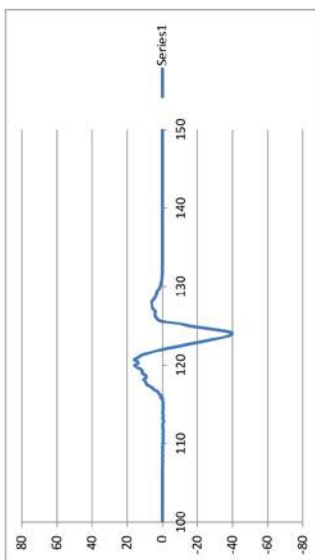
sredina



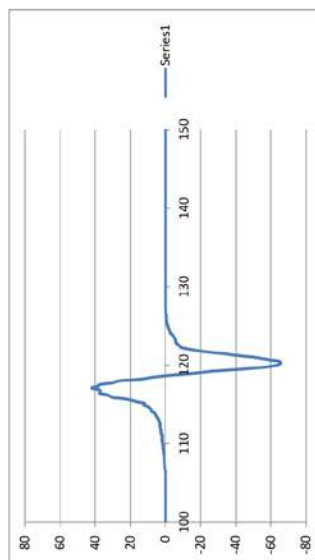
kraj



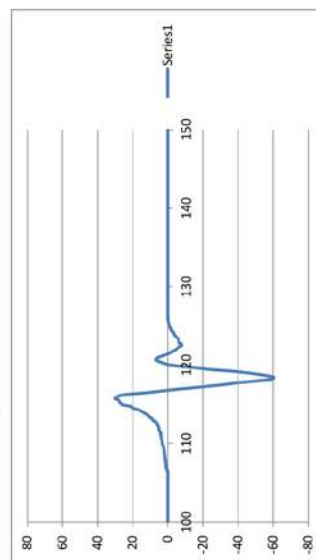
05.03.2012 Komora 1, sedište br.11, početak



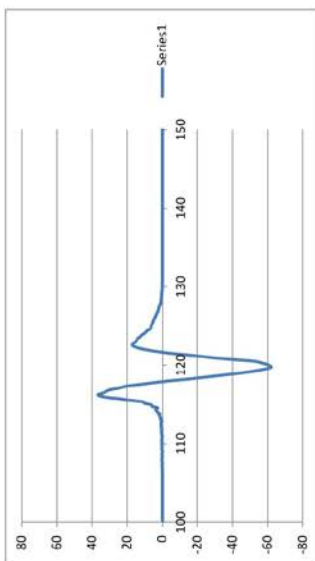
sredina



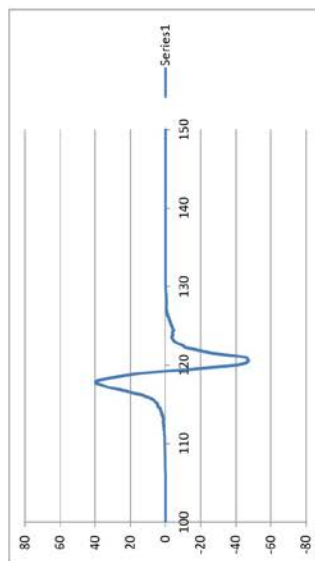
kraj



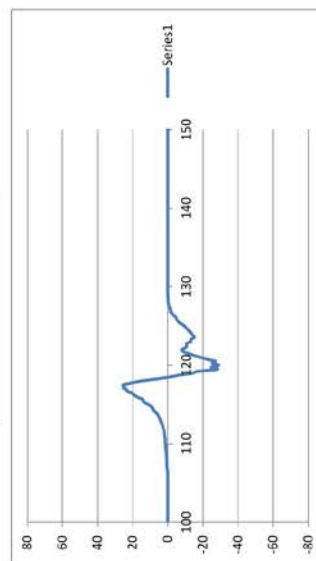
05.03.2012 Komora 1, sedište br.12, početak



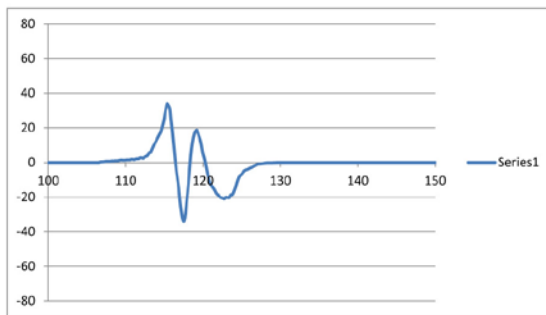
sredina



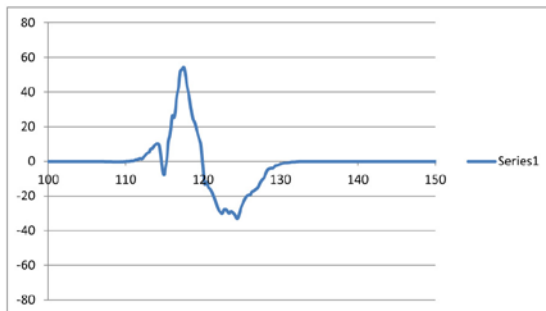
kraj



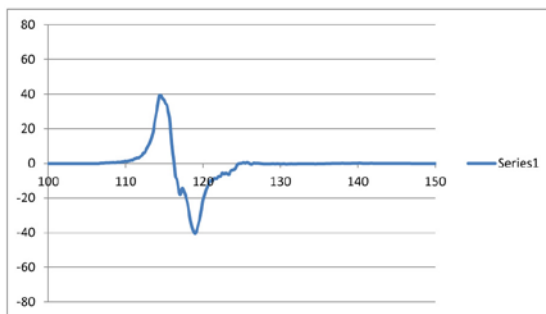
07.03.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



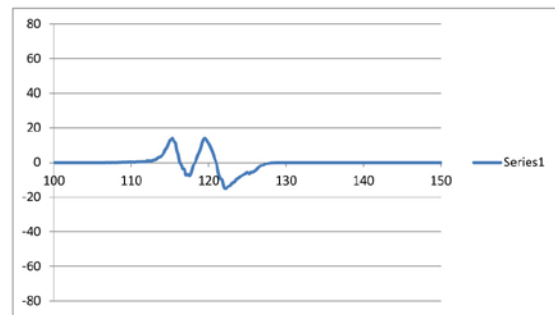
sredina



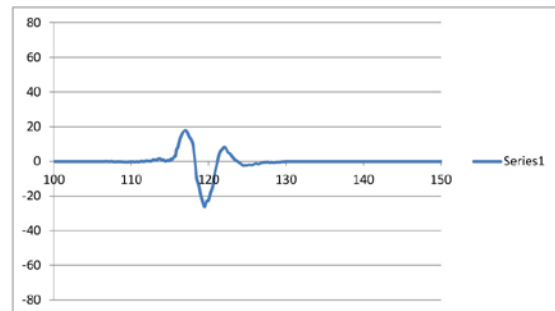
kraj



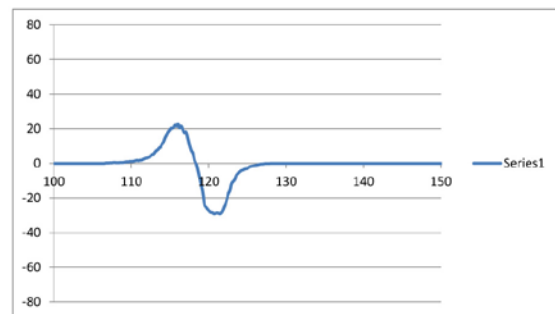
07.03.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



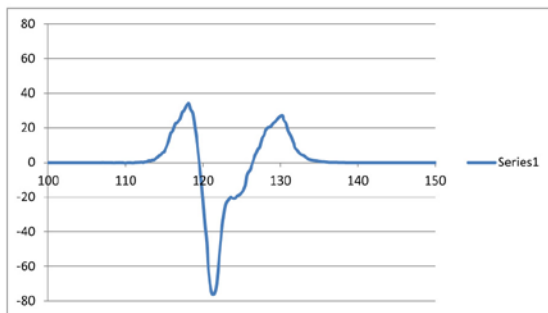
sredina



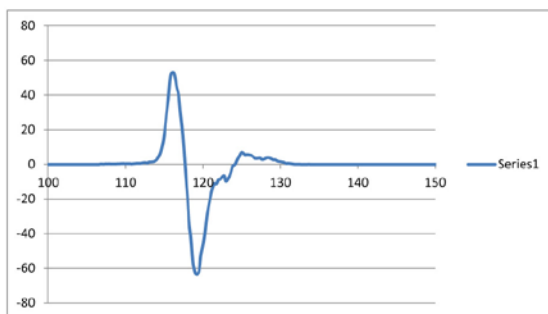
kraj



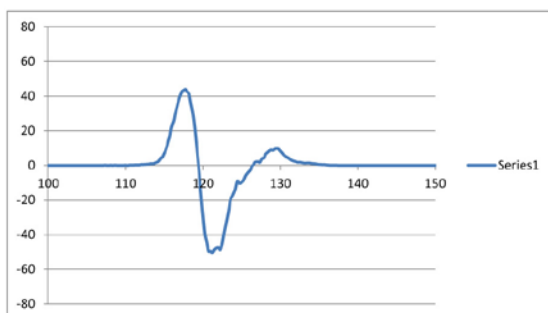
07.03.2012 Komora 1, sedište br.11, početak



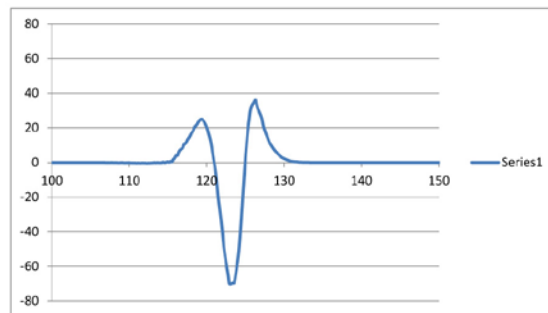
sredina



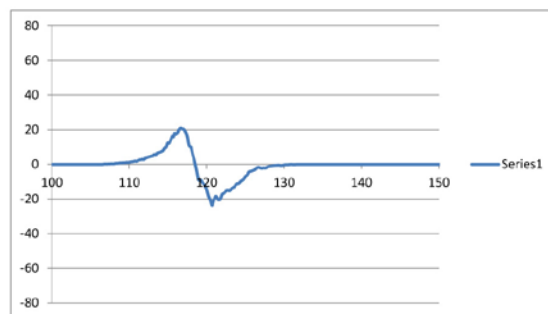
kraj



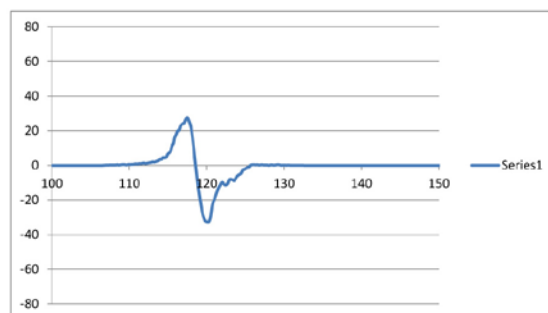
07.03.2012 Komora 1, sedište br.12, početak



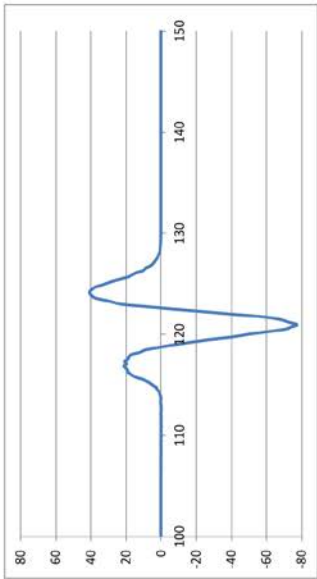
sredina



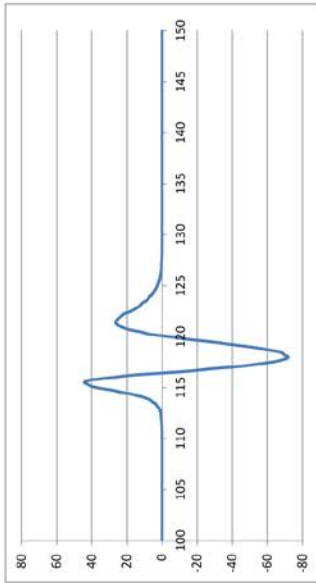
kraj



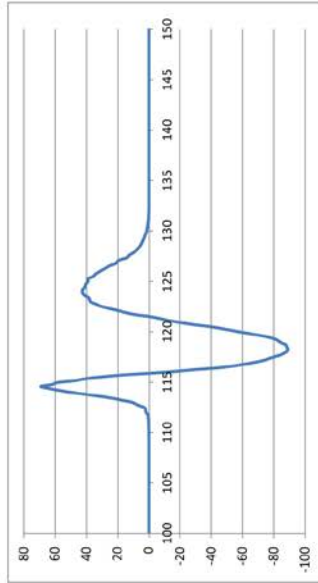
07.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br.9, početak



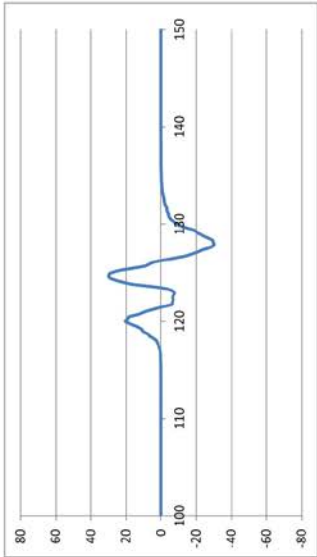
sredina



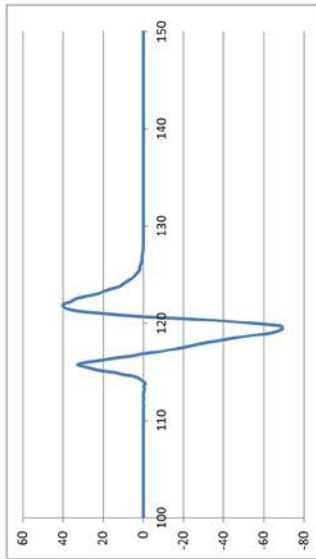
kraj



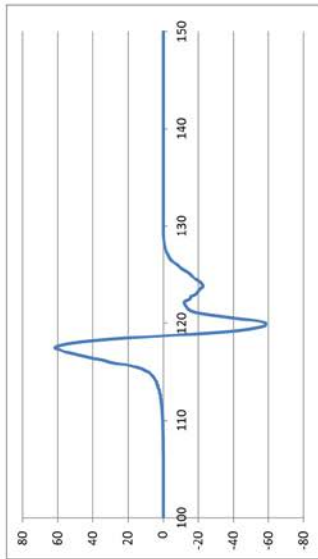
07.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br.8, početak



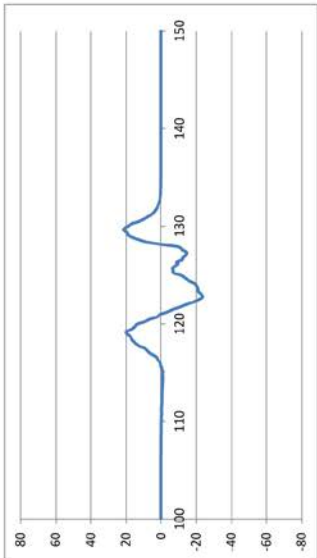
sredina



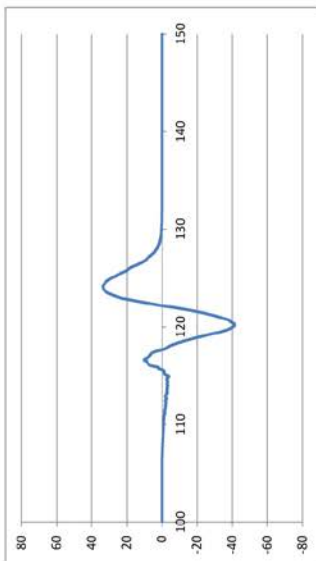
kraj



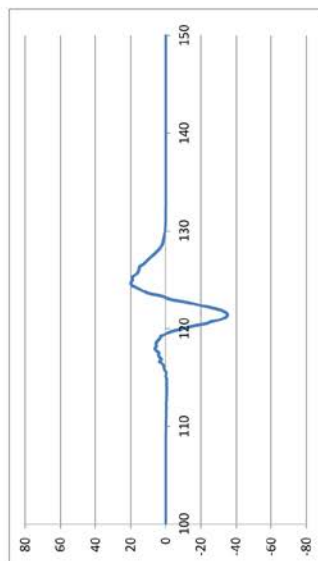
07.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br.7, početak



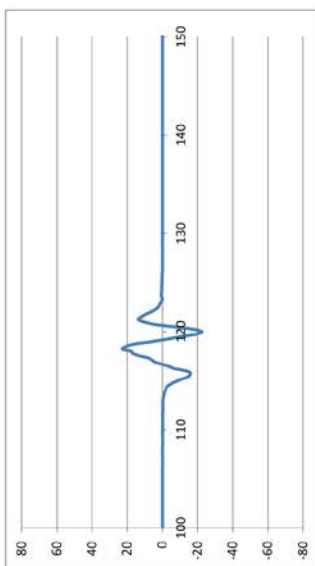
sredina



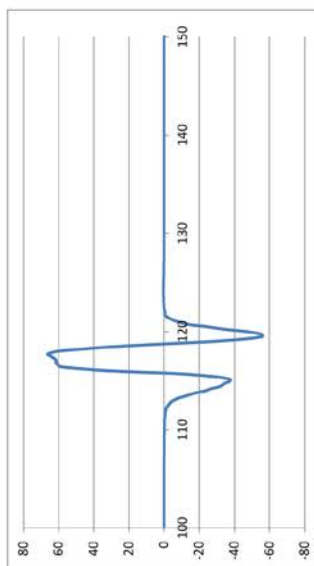
kraj



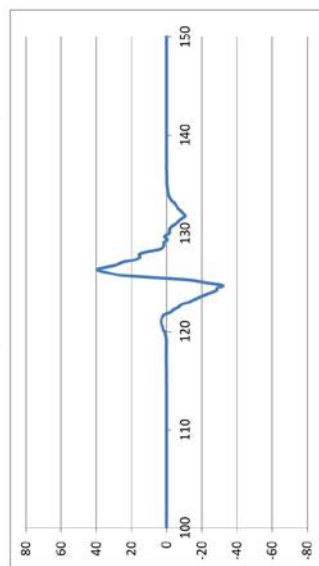
07.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br.10, početak



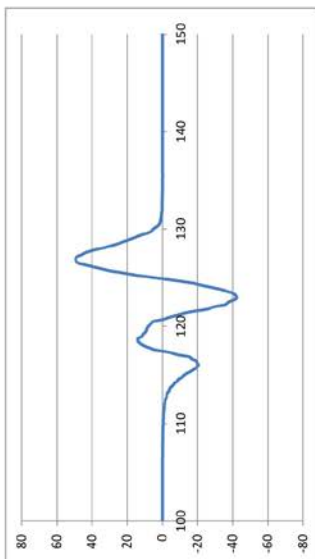
sredina



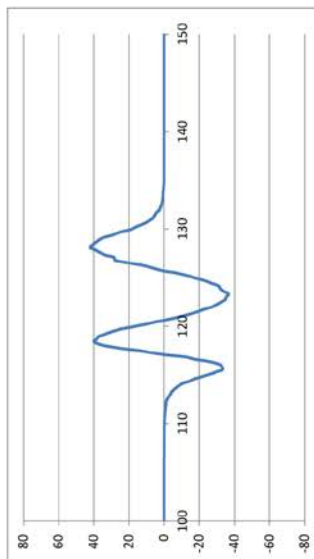
kraj



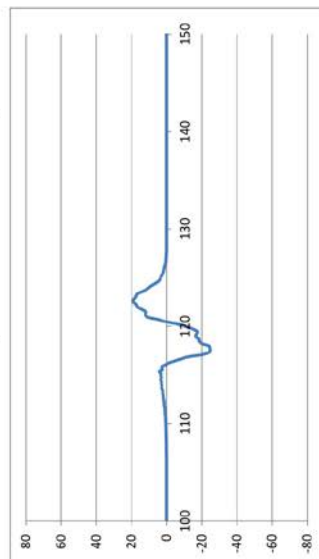
07.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br.11, početak



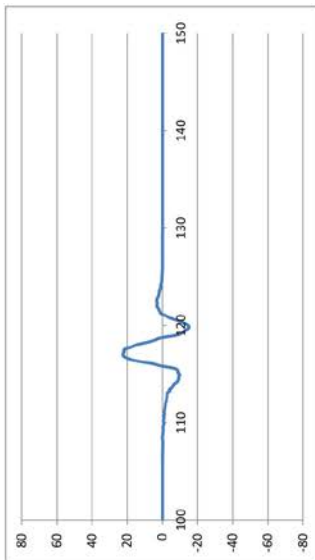
sredina



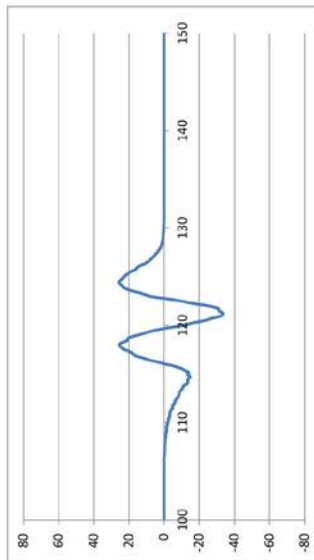
kraj



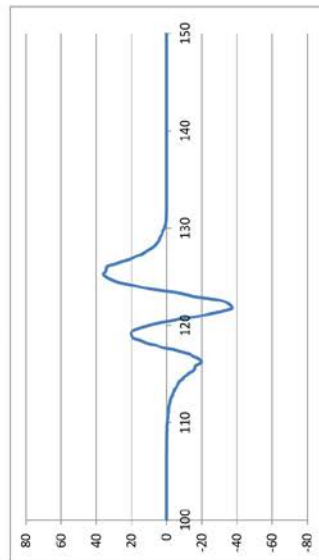
07.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br.12, početak



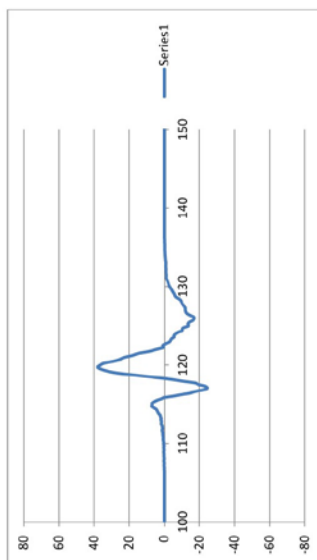
sredina



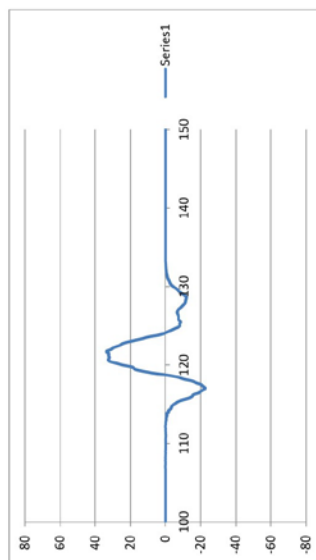
kraj



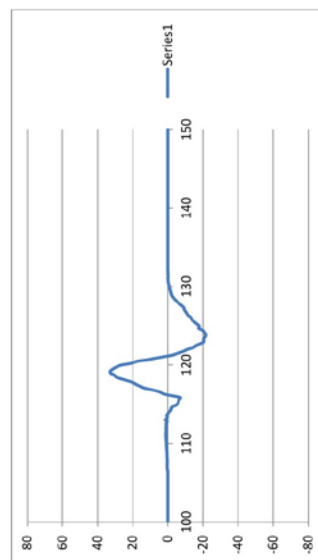
09.03.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



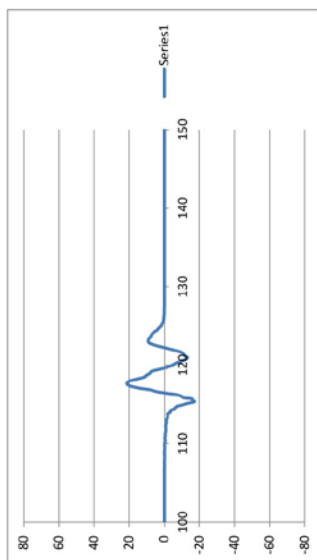
sredina



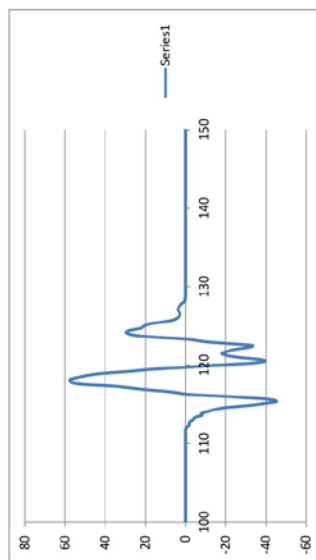
kraj



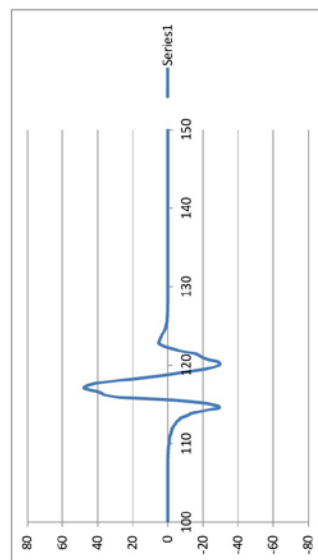
09.03.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



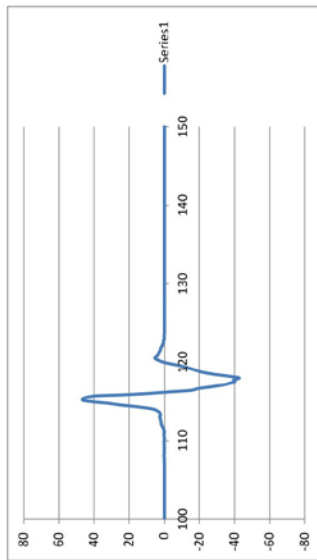
sredina



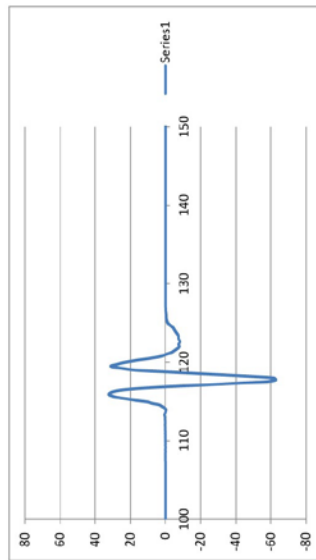
kraj



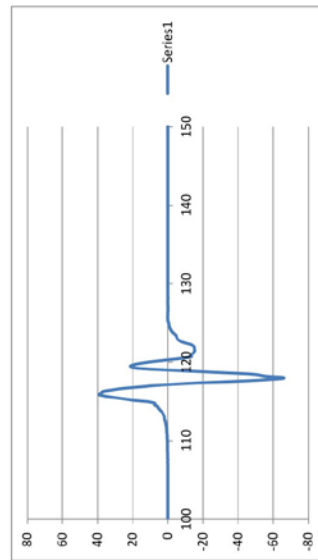
09.03.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



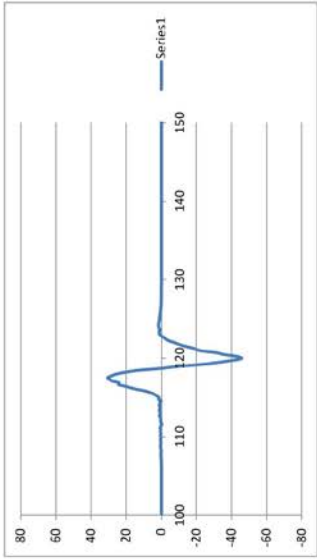
sredina



kraj



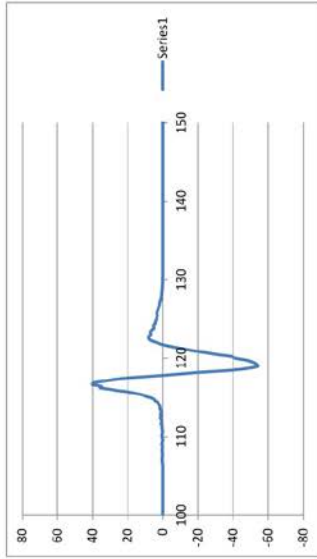
13.03.2012 Komora 1, sedište br.11, početak



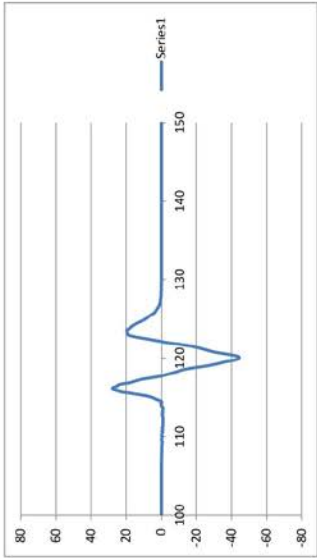
sredina



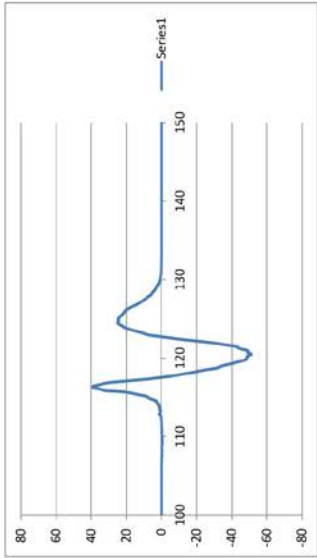
kraj



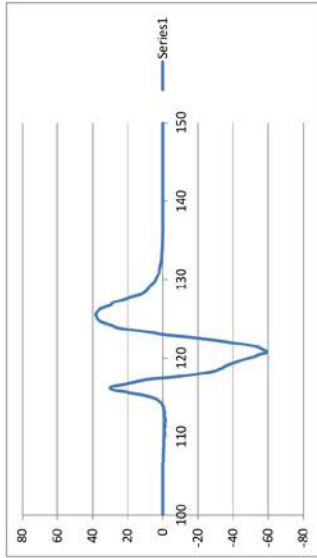
13.03.2012 Komora 1, sedište br.10, početak



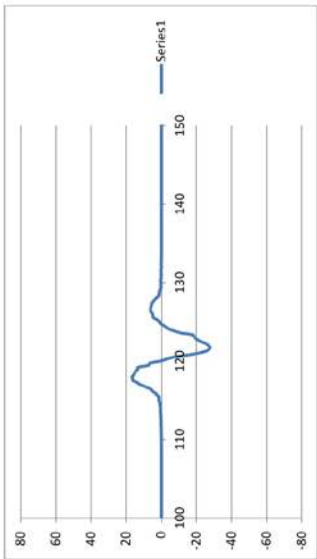
sredina



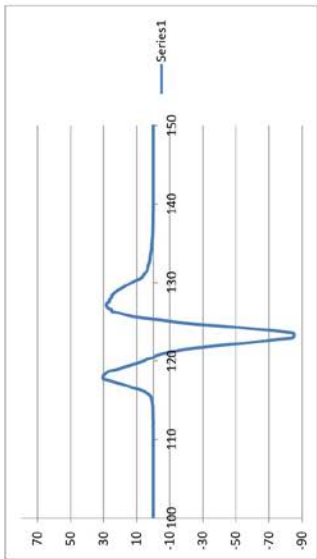
kraj



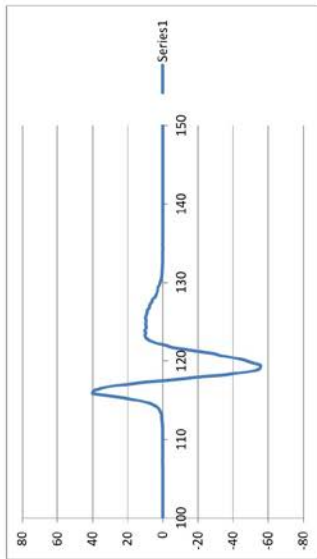
13.03.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



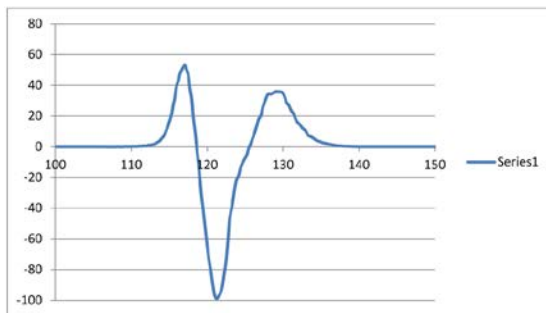
sredina



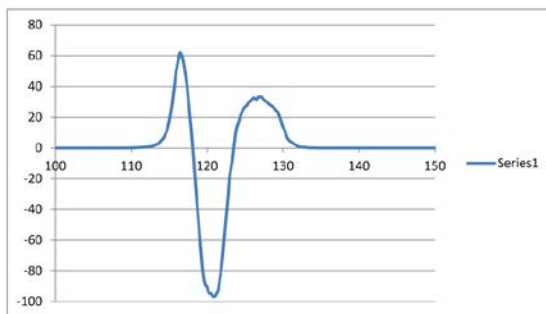
kraj



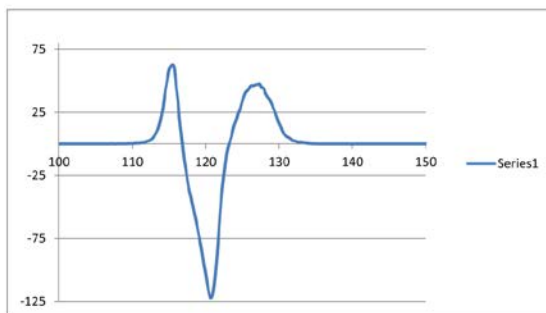
16.03.2012 Komora 1, sedište br. 7, početak



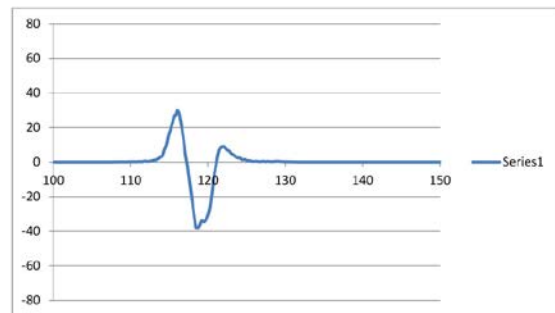
sredina



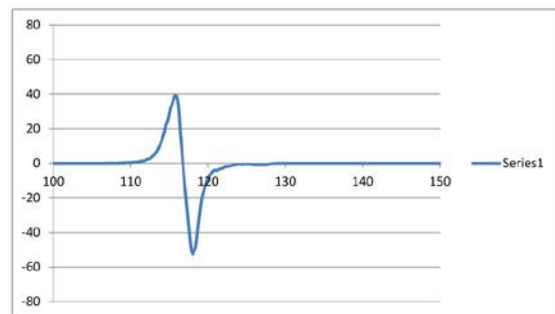
kraj



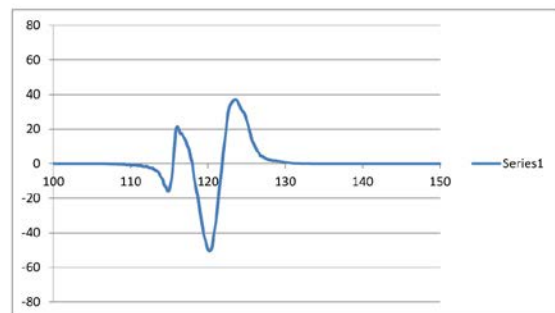
16.03.2012 Komora 1, sedište br. 9, početak



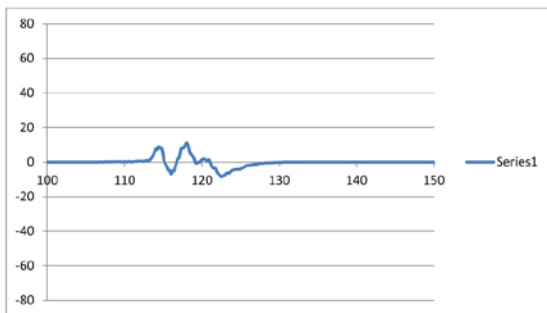
sredina



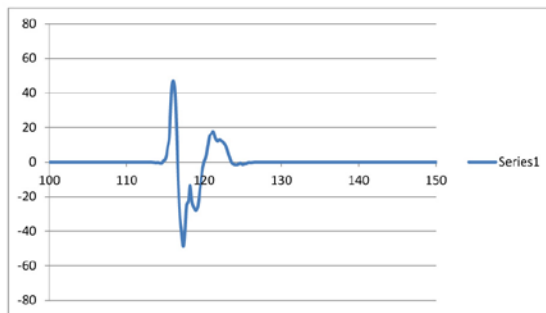
kraj



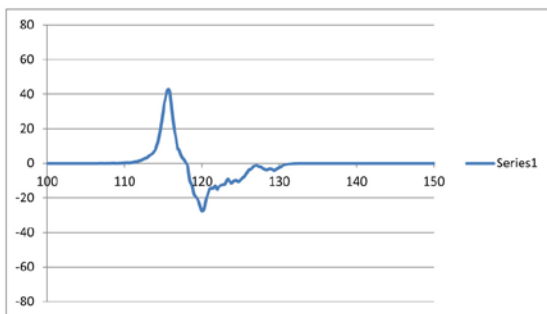
20.03.2012 Komora 1, sedište br. 7, početak



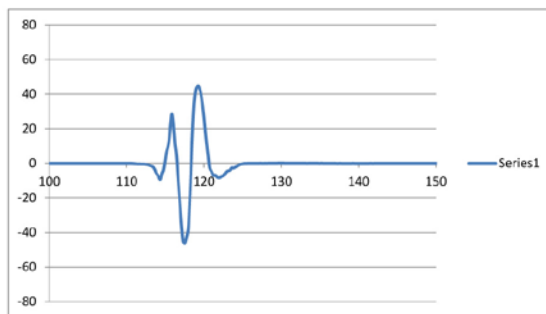
20.03.2012 Komora 1, sedište br. 11, početak



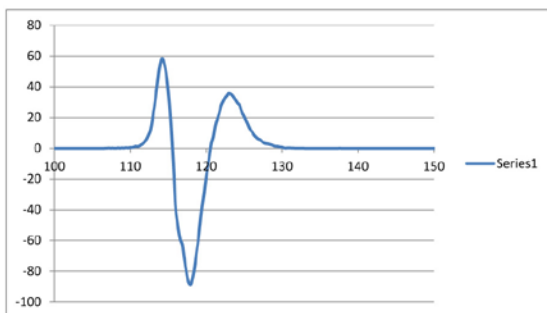
sredina



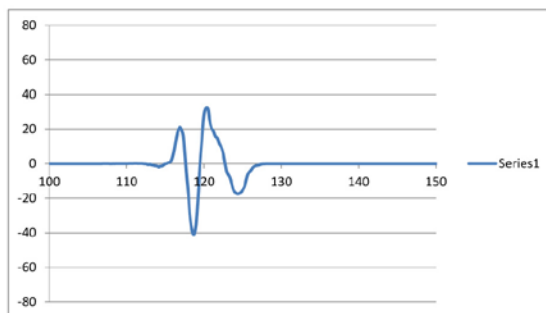
sredina



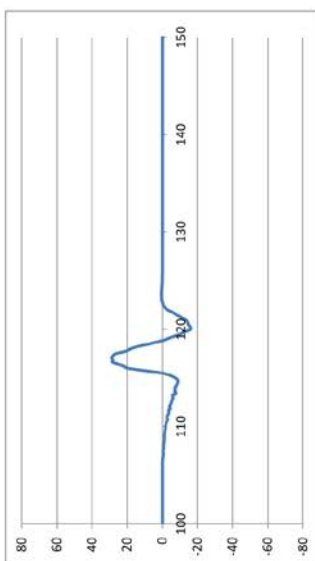
kraj



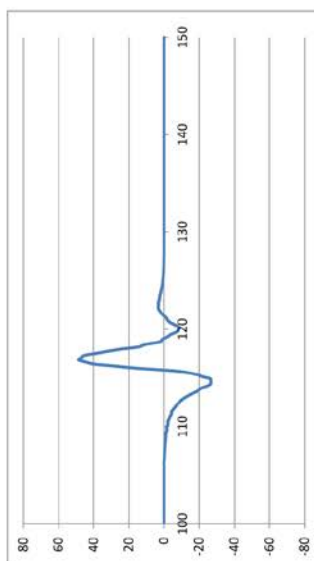
kraj



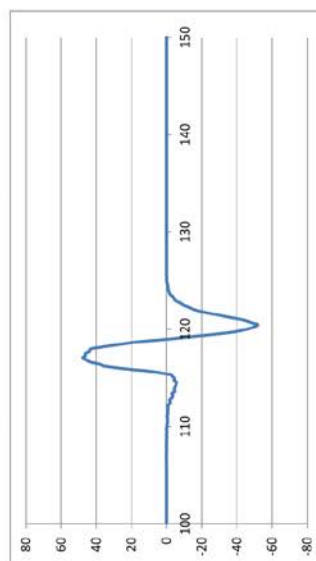
21.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 7, početak



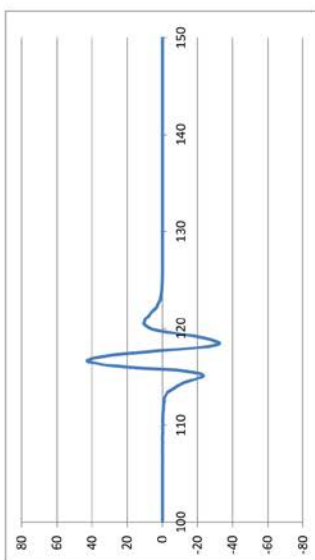
sredina



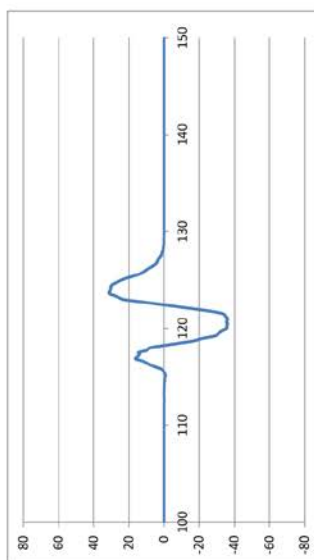
kraj



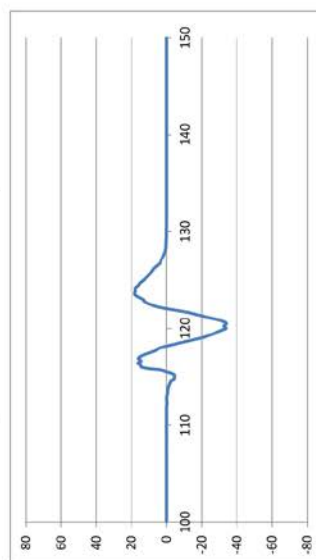
21.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 8, početak



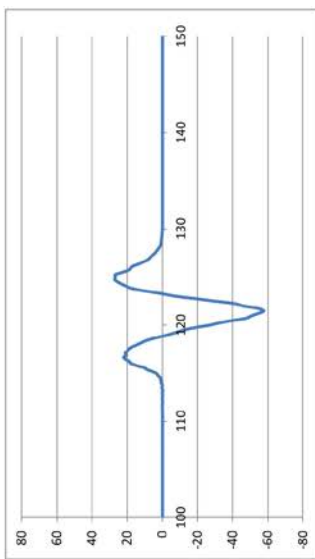
sredina



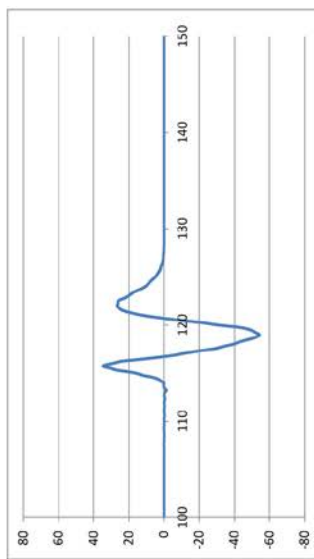
kraj



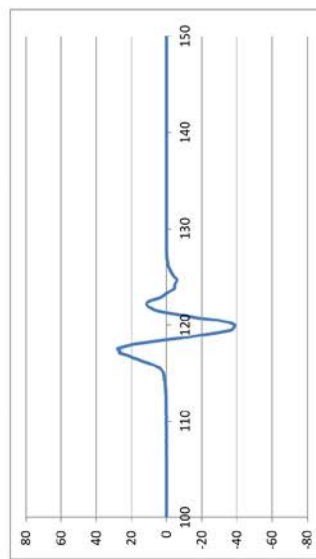
21.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 9, početak



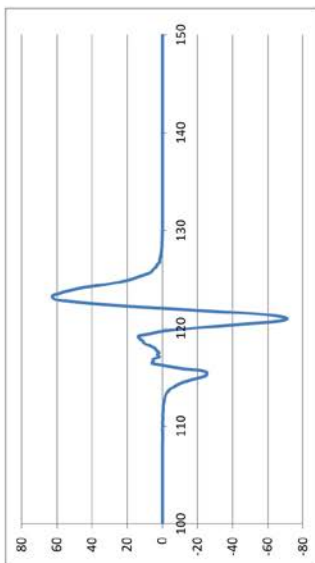
sredina



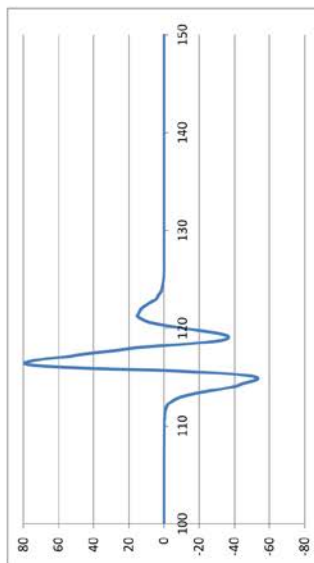
kraj



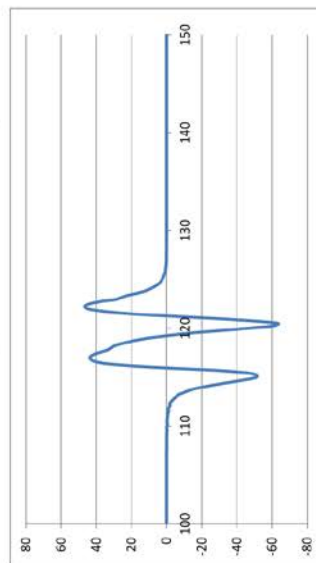
21.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 10, početak



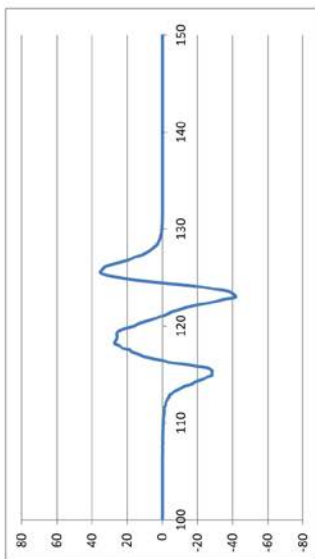
sredina



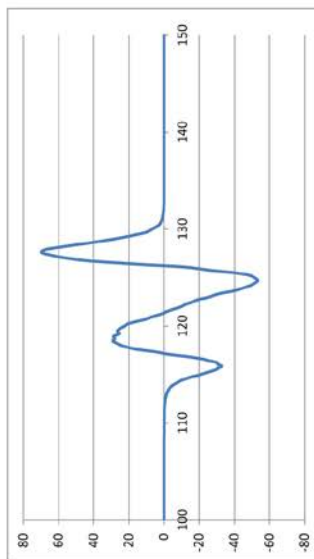
kraj



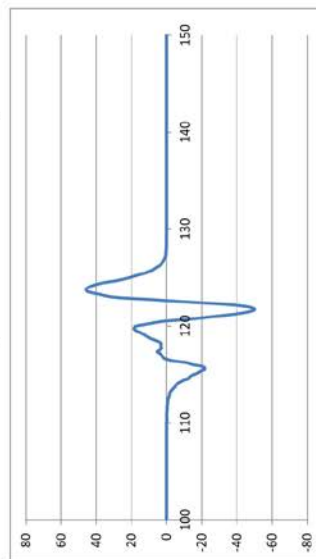
21.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 11, početak



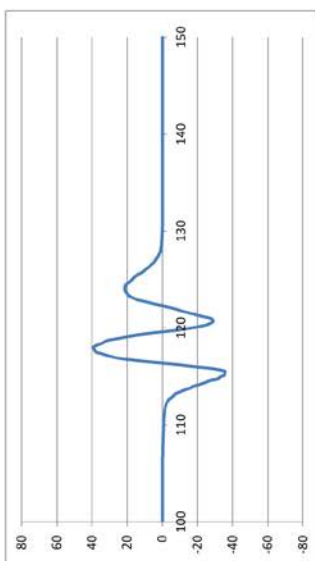
sredina



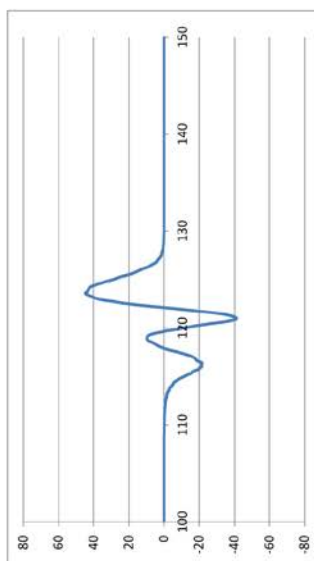
kraj



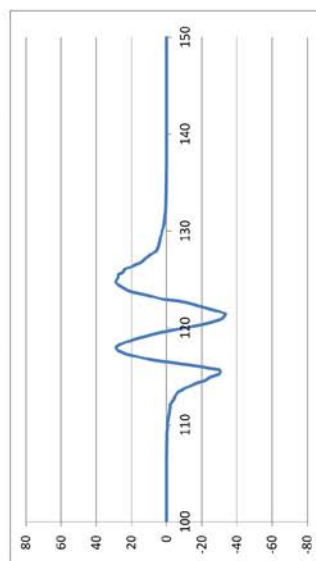
21.03.2012 Kontrolna grupa, sedište br. 12, početak



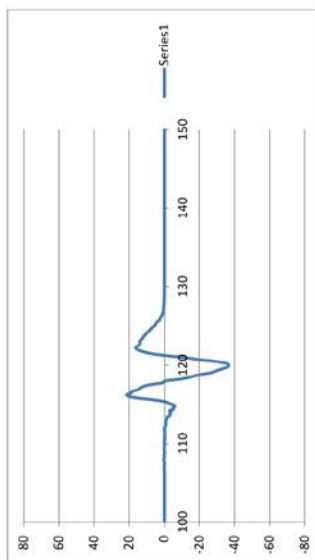
sredina



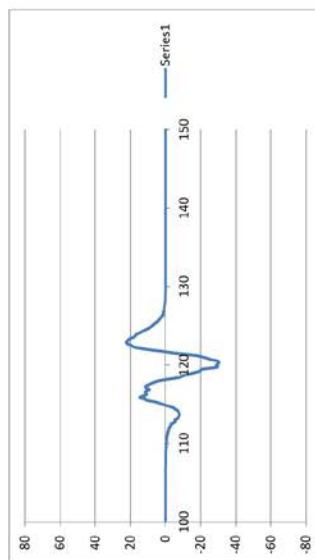
kraj



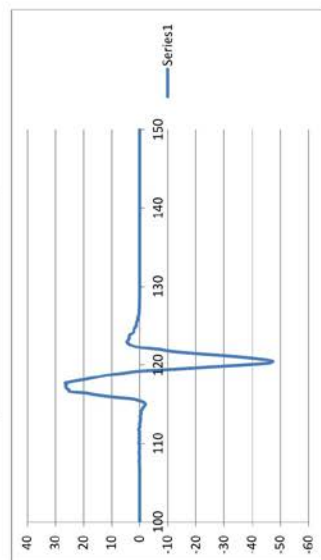
22.03.2012 Komora 1, sedište br.7, početak



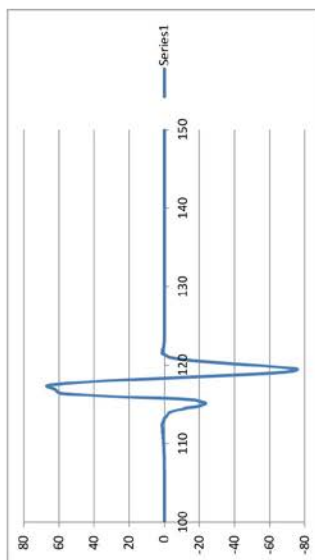
sredina



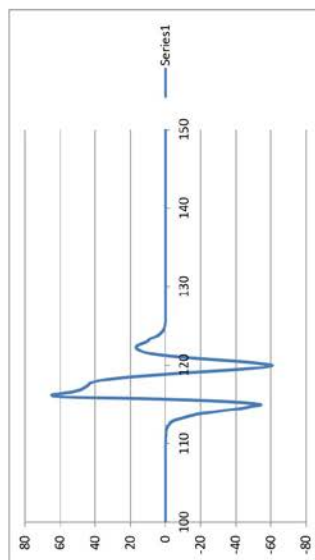
kraj



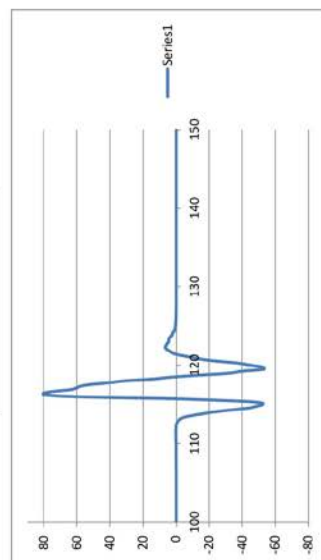
22.03.2012 Komora 1, sedište br.8, početak



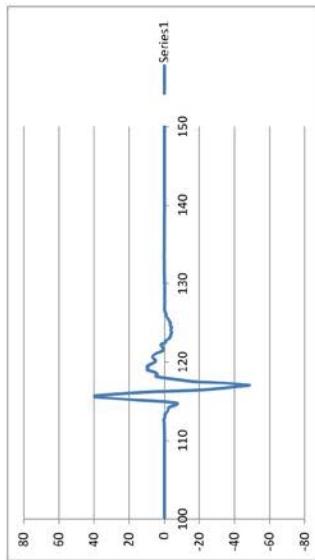
sredina



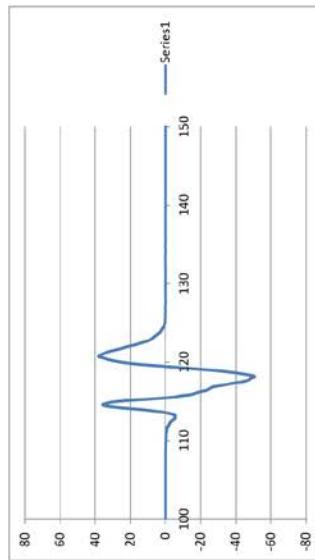
kraj



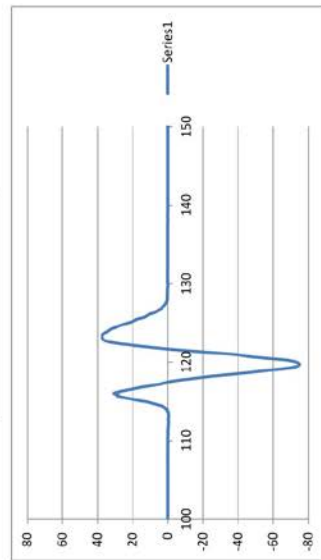
22.03.2012 Komora 1, sedište br.9, početak



sredina



kraj



Прилог 2. Вредности површина захваћених кривом

У прилогу су дате вредности површина захваћених кривом у парамагнетној и дијамагнетној области координатног система и коефицијенти који представљају њихове односе.

Розе бојом су обележени пацијенти женског пола, а у контролној групи је плавом бојом обележен једини припадник мушког пола.

Табела ПЗ. Вредности површина захваћених кривом у
парамагнетној и дијамагнетној области координатног
система и њихови односи

24.01. komora 1									
			9	10	11				
			P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)				
poč	P(+)	99.8642	-0.88249	186.6673	58.2458				
	P(-)	-113.1619		-248.0761	-69.1543				
sred	P(+)			113.8997	65.7806				
	P(-)			-109.6527	-51.8659				
kraj	P(+)	150.1697	-1.393827	202.2453	58.0153				
	P(-)	-107.7391		-285.5068	-50.8875				
			9	10	11				
			P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)				
poč	P(+)	134.9071	-1.350152	68.7096	100.0274				
	P(-)	-99.9199		-68.7386	-81.9141				
sred	P(+)			63.2748	183.2065				
	P(-)			-47.4748	-150.5371				
kraj	P(+)	147.1031	-0.977313	105.8263	144.896				
	P(-)	-150.5179		-85.1016	-126.7809				
			9	10	11				
			P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)				
poč	P(+)	58.0094	-0.950516	99.4898	21.5225				
	P(-)	-61.0294		-101.9726	-20.7821				
sred	P(+)	40.4838	-1.12141	76.8317	70.8762				
	P(-)	-36.1008		-66.6587	-73.8489				
kraj	P(+)			62.4585	96.6469				
	P(-)			-57.1371	-78.197				
			7	8	9				
			P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)				
poč	P(+)	106.7121	-0.822131	167.93630	185.0572				
	P(-)	-129.7994		-210.52220	-240.0732				
sred	P(+)	154.6819	-0.734046	154.59970	135.7342				
	P(-)	-210.725		-184.50410	-177.0286				
kraj	P(+)	167.0519	-0.75342	166.13720	126.7113				
	P(-)	-221.7249		-204.32790	-167.6525				
24.01. komora 2									
24.01. komora 3									
25.01. komora 1									

25.01. komora 2

		7		8		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	130.0213	-0.846388	70.7211	-0.7347181	201.5246	-0.685421	156.4234	-0.732499	67.6232	-0.810626	99.4822	-0.757066
	P(-)	-153.619		-96.2561		-294.016		-213.5477		-83.421		-131.4049	
sred	P(+)	107.4632	-0.83383	42.0173	-0.7409165	155.419	-0.755752	142.9132	-0.758823	88.8065	-0.779256	112.0706	-0.756598
	P(-)	-128.8791		-56.7099		-205.6482		-188.3353		-113.9632		-148.1244	
kraj	P(+)	117.0139	-0.831117	153.7362	-0.7618167	182.9308	-0.696339	161.0082	-0.724449	88.1723	-0.811966	103.5344	-0.780958
	P(-)	-140.7911		-201.8021		-262.7037		-222.2492		-108.5911		-132.5735	
		7		8		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	149.2304	-0.883555	155.8785	-0.722887	146.831	-0.7607	178.4986	-0.755088	129.0716	-0.816634	66.301	-0.803375
	P(-)	-168.8976		-215.6333		-193.0209		-236.3945		-158.0532		-82.5281	
sred	P(+)	170.1225	-0.8002	95.6607	-0.9158253	128.0882	-0.774873	21.3207	-0.720476	56.0348	-0.777531		
	P(-)	-212.6000		-104.453		-165.3021		-29.5925		-72.0676			
kraj	P(+)	102.5685	-0.795812	137.7419	-1.2578376	147.5763	-0.753756	74.8149	-0.72565	69.6671	-0.792111		
	P(-)	-128.8854		-109.5069		-195.7878		-103.1006		-87.9512			

26.01.

		7		8		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	82.7364	-0.822431	68.9365	-0.8101408	88.8910	-0.772748						
	P(-)	-100.5998		-85.092		-115.0323							
sred	P(+)	64.8791	-0.769665	131.2129	-0.7948997	100.1612	-0.782208						
	P(-)	-84.2953		-165.0685		-128.0493							
kraj	P(+)	104.8661	-0.784724	140.5677	-0.773868	59.7980	-0.905323						
	P(-)	-133.6343		-181.643		-66.0516							

28.01. komora 1

		7		8		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	42.9032	-0.92849	71.7965	-0.732491	58.2611	-1.032455	94.1678	-0.826578	70.8449	-0.778543		
	P(-)	-46.2075		-98.0169		-56.4297		-113.9249		-90.9968			
sred	P(+)	34.7031	-0.858365	170.3190	-0.7752055	102.7086	-0.866561	119.5351	-0.764843	118.5352	-0.727615		
	P(-)	-40.4293		-219.7082		-118.5244		-156.2871		-162.9092			
kraj	P(+)	57.2751	-0.76346	36.9004	-0.8096419	83.9910	-0.790673	106.116	-0.866354	33.5956	-0.847276		
	P(-)	-75.0204		-45.5762		-106.2272		-122.4857		-39.6513			

28.01. komora 2

	7		8		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)
poč	P(+)	59.0279	-0.761742	41.8521	-0.8078901	81.9815	-1.032279		114.0839	-0.817024	61.9517	-0.753496
	P(-)	-77.4907		-51.8042		-79.4180			-139.6334		-82.219	
sred	P(+)	81.5576	-0.778209	122.4728	-0.757579	42.7411	-0.908067		82.6483	-0.838909	147.6214	-0.749508
	P(-)	-104.8017		-161.6634		-47.0682			-98.5188		-196.9577	
kraj	P(+)	102.4754	-0.766565	121.4188	-0.7463585	71.0402	-0.800397		153.2396	-0.829279	82.6464	-0.7863
	P(-)	-133.6813		-162.6816		-88.7562			-184.7866		-105.108	
poč	P(+)			86.9904	-0.8366923	112.9918	-0.749393	86.5703	-0.852954	135.9903	112.0812	-0.84455
	P(-)			-103.9694		-150.7778		-101.4947		-181.8847	-132.7111	
sred	P(+)			93.7868	-0.7654016	122.976	-0.73931	130.0702	-0.753804	152.3594	142.8817	-0.758459
	P(-)			-122.5328		-166.3389		-172.5517		-202.7181	-188.3843	
kraj	P(+)			134.2718	-0.7542525	126.7286	-0.756211	67.5724	-0.739952	103.9613	68.0641	-0.808468
	P(-)			-178.0197		-167.5836		-91.32		-123.4159	-84.189	
poč	P(+)	68.1238	-0.808073	66.0381	-0.7574575	75.7887	-0.763376	139.1299	-0.795833	134.0561	95.5647	-0.765327
	P(-)	-84.3040		-87.1839		-99.2809		-174.8229		-168.4356	-124.8678	
sred	P(+)	160.2036	-0.738246	106.1894	-0.7675895	77.1109	-0.769695	140.7298	-0.76256	179.2269	164.8479	-0.830265
	P(-)	-217.0058		-138.3414		-100.1837		-184.5491		-223.1194	-198.5486	
kraj	P(+)	140.4407	-0.749195	108.3232	-0.7976619	100.1696	-0.757686	156.3330	-0.766532	154.9657	69.3357	-0.881065
	P(-)	-187.4554		-135.8009		-132.2047		-203.9483		-189.9469	-78.6953	
poč	P(+)	55.0928	-0.778296	193.7371	-0.7407257	46.2816	-0.763849					
	P(-)	-70.7864		-261.5504		-60.59						
sred	P(+)	32.0643	-0.833913	117.9084	-0.764399	112	-0.89613					
	P(-)	-38.4504		-154.2498		-124.9819						
kraj	P(+)											
	P(-)											

30.01.

01.02.

		7		8	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	64.2922	-0.734952	192.5806	-0.7478571
	P(-)	-87.4781		-257.5099	
sred	P(+)	55.6512	-0.688493	173.0493	-0.7462508
	P(-)	-80.8304		-231.8916	
kraj	P(+)	35.8832	-0.742919	134.2296	-0.7647456
	P(-)	-48.3003		-175.5219	
		7		8	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	62.2625	-1.207372	166.4869	-1.121797
	P(-)	-51.5686		-148.4109	
sred	P(+)	74.2003	-1.047617	55.7635	-1.0738681
	P(-)	-70.8277		-51.9277	
kraj	P(+)	108.6811	-0.897157	31.3517	-0.8712847
	P(-)	-121.1394		-35.9833	
		7		8	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	62.8623	-0.753236	155.5896	-0.8015211
	P(-)	-83.4563		-194.1179	
sred	P(+)	39.8501	-0.758342	45.9987	-0.8195
	P(-)	-52.549		-56.1302	
kraj	P(+)	83.2301	-0.854328	135.7853	-0.7410304
	P(-)	-97.4217		-183.2385	
		7		8	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	32.0867	-1.102757	37.5449	-0.9753011
	P(-)	-29.0968		-38.4957	
sred	P(+)	156.9139	-0.915269	99.7019	-0.8087855
	P(-)	-171.4402		-123.2736	
kraj	P(+)	204.9871	-0.866476	153.1295	-0.775287
	P(-)	-236.5756		-197.5133	

10.02.

		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	164.2404	-1.145464	78.8578	-0.885095			88.3181	-0.764343
	P(-)	-143.3833		-89.0953				-115.5478	
sred	P(+)	181.4742	-0.718684	65.8416	-1.04551			67.2874	-0.784683
	P(-)	-252.5091		-62.9756				-85.7511	
kraj	P(+)	160.6514	-0.772946	99.5325	-1.316118			192.9765	-0.761052
	P(-)	-207.8431		-75.6258				-253.5656	
		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	84.0053	-0.861445	42.6429	-1.129093	99.3568	-0.851292		
	P(-)	-97.5167		-37.7674		-116.7130			
sred	P(+)	137.0893	-0.862492	178.7168	-0.772276	50.8719	-0.832757		
	P(-)	-158.9455		-231.4157		-61.0885			
kraj	P(+)	168.6547	-0.834106	170.2521	-0.730306	126.4372	-0.80394		
	P(-)	-202.1981		-233.1242		-157.2719			

13.02.

		9		9	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	153.0603	-0.869479		
	P(-)	-176.0368			
sred	P(+)	112.2088	-0.846665		
	P(-)	-132.5303			
kraj	P(+)	95.8007	-1.09533		
	P(-)	-87.4629			

17.02.

	7		8		9	
		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)
poč	P(+)	89.228		65.2976		51.1205
	P(-)	-98.0477		-77.3166		-65.6128
sred	P(+)	100.7298		48.3938		26.1377
	P(-)	-121.6938		-55.7867		-20.4357
kraj	P(+)	95.7698		91.0990		37.8836
	P(-)	-106.0791		-113.8370		-27.101
poč	P(+)	38.7585		109.1720		99.2686
	P(-)	-35.5066		-96.2161		-87.3744
sred	P(+)	114.3663		123.9768		41.1324
	P(-)	-148.4512		-97.8362		-36.1902
kraj	P(+)	46.3128		159.2126		82.8844
	P(-)	-47.2579		-203.9652		-90.3918
poč	P(+)	125.3842		102.2176		71.0649
	P(-)	-164.6530		-128.7400		-77.9999
sred	P(+)	37.1048		155.5425		28.7520
	P(-)	-33.4888		-114.8388		-28.7859
kraj	P(+)	121.3304		52.5076		46.6809
	P(-)	-154.4641		-67.6153		-42.3079
poč	P(+)	109.6644		156.7348		78.1620
	P(-)	-128.0559		-178.9894		-66.5935
sred	P(+)	103.9251		21.7114		209.7692
	P(-)	-123.4912		-22.7981		-247.7688
kraj	P(+)	149.7927		73.8477		208.9119
	P(-)	-178.1304		-82.7257		-244.1557

24.02.

	10		11		12	
		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)
poč	P(+)	81.2564		55.1440		119.9383
	P(-)	-79.1622		-65.1520		-142.4750
sred	P(+)	104.9564		65.5486		112.5890
	P(-)	-128.0427		-71.6081		-133.2387
kraj	P(+)	111.7899		65.3674		146.3407
	P(-)	-142.2619		-79.8190		-171.0856
poč	P(+)	46.3303		146.2057		204.6799
	P(-)	-62.4450		-198.2731		-260.8768
sred	P(+)	154.3448		125.1909		119.5438
	P(-)	-196.0021		-161.4932		-154.6009
kraj	P(+)	27.8118		92.0217		29.9798
	P(-)	-30.6122		-119.7546		-39.1026
poč	P(+)	75.5747				
	P(-)	-87.6988				
sred	P(+)	27.7421				
	P(-)	-28.9830				
kraj	P(+)	47.5295				
	P(-)	-55.6082				

28.02.

05.03.

		7		8		9		10		11		12	
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	49.1808	-1.294617	44.8899	-0.9164533	84.8368	-1.120474	137.4770	-0.858318	44.7228	-0.828375	69.6635	-0.809681
	P(-)	-37.9887		-48.9822		-75.7151		-160.1703		-53.9886		-86.0382	
sred	P(+)	135.1854	-0.746068	33.6957	-1.1548839	33.6703	-1.054091	132.5200	-1.287653	58.3379	-1.288074	37.3785	-1.32207
	P(-)	-181.1971		-29.1767		-31.9425		-102.9159		-45.2908		-28.2727	
kraj	P(+)	103.9626	-0.845926	30.0072	-1.0011644	124.7770	-0.594977	172.7137	-1.308968	114.1784	-1.352757	118.8999	-1.265942
	P(-)	-122.8980		-29.9723		-209.7172		-131.9465		-84.4042		-93.9221	
		9		10		11		12					
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)

07.03.

poč	P(+)	89.6208	-1.242424	114.2985	-1.2648746	93.5391	-0.87875	105.0375	-0.899144				
	P(-)	-72.1338		-90.3635		-106.4456		-116.8195					
sred	P(+)	215.8319	-1.302321	37.6024	-0.909305	27.7959	-1.179116	121.9963	-1.279587				
	P(-)	-165.7286		-41.3529		-23.5735		-95.3404					
kraj	P(+)	49.0752	-1.272733	105.5617	-1.3245429	23.7474	-1.095587	55.8595	-1.204975				
	P(-)	-38.5589		-79.6967		-21.6755		-46.3574					
		7		8		9							
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)

09.03.

poč	P(+)	77.6263	-1.253863	69.5947	-0.7827844	59.5294	-0.773283						
	P(-)	-61.9097		-88.9066		-76.9827							
sred	P(+)	66.9331	-1.167418	180.4118	-0.7522935	52.8908	-0.999909						
	P(-)	-57.3343		-239.8157		-52.8956							
kraj	P(+)	122.4385	-1.288824	112.4167	-0.7576638	78.4945	-1.026474						
	P(-)	-95.0002		-148.3728		-76.4700							
		9		10		11							
		P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)	P(+)/P(-)
poč	P(+)	42.4756	-1.188548	122.8549	-0.7729246	19.8750	-0.991677						
	P(-)	-35.7374		-158.9481		-20.0418							
sred	P(+)	120.0322	-0.913901	122.5906	-0.8543494	132.4234	-0.750334						
	P(-)	-131.3405		-143.4900		-176.4860							
kraj	P(+)	71.7815	-0.889991	169.3639	-0.7939924	37.1859	-0.830385						
	P(-)	-80.6542		-213.3067		-44.7815							

13.03.

16.03.

		7		9	
			P(+)/P(-)		P(+)/P(-)
poč	P(+)	156.4912	-0.855728	102.2176	-0.7939848
	P(-)	-182.8750		-128.7400	
sred	P(+)	152.9637	-0.901687	155.5425	-1.3544421
	P(-)	-169.6416		-114.8388	
kraj	P(+)	210.2120	-0.857105	167.2720	-0.7406171
	P(-)	-245.2581		-225.8549	

20.03.

		7		11	
			P(+)/P(-)		P(+)/P(-)
poč	P(+)	27.4525	-1.24265	128.3800	-1.2423045
	P(-)	-22.0919		-103.3402	
sred	P(+)	50.6367	-1.276451	53.8987	-0.8725016
	P(-)	-39.6699		-61.7749	
kraj	P(+)	108.7033	-0.789952	116.4940	-1.0908464
	P(-)	-137.6074		-106.7923	

22.03.

		7		8		9	
			P(+)/P(-)		P(+)/P(-)		P(+)/P(-)
poč	P(+)	98.5606	-0.766277	35.4950	-0.7995792	85.1715	-1.096141
	P(-)	-128.6226		-44.3921		-77.7012	
sred	P(+)	162.1419	-0.777043	144.1933	-0.757537	172.4963	-0.750242
	P(-)	-208.6654		-190.3449		-229.9210	
kraj	P(+)	46.7058	-0.809817	108.3945	-0.775348	181.6738	-0.804491
	P(-)	-57.6745		-139.8011		-225.8246	

24.02. Kontrolna grupa

	7		8		9		10		11		12	
	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)
poč	158.1602	-0.7459	123.7834	-0.80269	100.5874	-0.90745	191.7104	-0.75905	178.4080	-0.75215	168.7406	-0.76089
	-212.0381		-154.2102		-110.8464		-252.5660		-237.1967		-221.7676	
sred	191.5820	-0.76584	223.2115	-0.83262	119.4380	-0.88368	117.6855	-0.80472	205.8294	-0.76836	36.0614	-1.06722
	-250.1598		-268.0821		-135.1591		-146.2439		-267.8821		-33.7899	
kraj	191.7188	-0.76429	189.7106	-0.71715	110.4020	-0.87778	117.3388	-0.8121	198.2068	-0.72274	114.7025	-0.86253
	-250.8450		-264.5341		-125.7736		-144.4878		-274.2426		-132.9842	

07.03. Kontrolna grupa

	7		8		9		10		11		12	
	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)
poč	102.5840	-0.89132	138.4384	-1.07299	133.8601	-0.86972	71.5615	-0.81169	207.1063	-0.81743	41.6500	-0.75877
	-115.0916		-129.0206		-153.9124		-88.1641		-253.3631		-54.8916	
sred	167.8235	-0.79461	159.5208	-0.77043	115.4352	-0.83795	142.3347	-0.76417	207.3082	-0.75122	150.4761	-0.75232
	-211.2026		-207.0546		-137.7590		-186.2595		-275.9606		-200.0170	
kraj	86.4025	-0.90145	156.8553	-1.22387	196.6501	-0.79363	116.5189	-1.0631	40.1220	-1.16378	170.7106	-0.78412
	-95.8483		-128.1630		-247.7870		-109.6027		-34.4755		-217.7085	

21.03. Kontrolna grupa

	7		8		9		10		11		12	
	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)	P(+)	P(-)
poč	101.3187	-0.76527	147.2898	-0.75587	109.0752	-0.84657	192.7466	-0.80119	199.3161	-0.76739	182.8739	-0.75134
	-132.3952		-194.8612		-128.8440		-240.5762		-259.7337		-243.3960	
sred	136.8801	-0.75392	179.8016	-0.87087	156.6529	-0.77404	159.8057	-0.75425	212.3807	-0.77792	170.1411	-0.80852
	-181.5581		-206.4620		-202.3847		-211.8730		-273.0117		-210.4343	
kraj	57.0052	-0.76521	142.6185	-0.83712	56.7318	-0.92479	175.7882	-0.75369	192.5341	-0.80406	188.5413	-0.76443
	-74.4963		-170.3687		-61.3456		-233.2377		-239.4517		-246.6432	

Прилог 3. Дијагнозе свих учесника у истраживању

Упутне дијагнозе пацијената који су учествовали у истраживању дате су у табели П4. Као што је већ поменуто у Прилогу 1, имена пацијента су позната аутору дисертације, а розе бојом су у следећој табели обележене припаднице женског пола.

Табела П4. Упутне дијагнозе учесника у истраживању

	датум прве терапије	комора	место бр.	пол пацијента	годиште	напомена	број историје	дијагноза	дијагноза
1	26.01.2012.		8		1943		281/2011	Diabetes mellitus	St. post amputationem hallucis lat. dex
2	25.01.2012.	1	9		1933		651/2011	Diabetes mellitus	Ischaemia pedis bil. pp lat dex gradus III-IV
3	26.01.2012.		12		1967	рука	035/2012		Malformatio arterio-venosci regio manus dex
4	28.01.2012.	2	11		1948		598/2011		Hydroadenitis reg. scrotalis et peri-analis
5	24.02.2012.		10		1922		065/2012	Diabetes mellitus	Angiopathia diabetica
6	25.01.2012.	1	10		1935		397/2011	Diabetes mellitus	Ulcus trophicans pedis sin
7	24.01.2012.	1	9		1948		I 248/2005	Diabetes mellitus	Angio et polyneuropathia diabetica
8	25.01.2012.	1	8		1953		001/2012	Diabetes mellitus	Polyneuropathia diabetica
9	28.01.2012.	1	9		1948		398/2010	Diabetes mellitus	Polyneuropathia diabetica. Ulceratio dig. II pedis dex
10	25.01.2012.	1	12		1959		007/2012	Diabetes mellitus	Ulcus cruris lateralis sin. chr. Polyneuropathia
11	25.01.2012.	2	7		1958		019/2012		Buerger; Thromboangitis obliterans
12	07.02.2012.		8		1961		045/2012	Diabetes mellitus	St. post amputationem transmetatarsalis hallucis lat. Sin; Phlegmone pedis lat. sin
13	30.01.2012.		11		1945	рука	037/2012	Diabetes mellitus	Polyneuropathia diabetica
14	24.01.2012.	3	11		1941		027/2012		Ulcus cruris lat. sin.
15	24.01.2012.	1	11		1928		230/2010	Diabetes mellitus	Angio et polyneuropathia diabetica
16	10.02.2012.		12		1951		052/2012		Morbus Leriche
17	01.02.2012.		7		1952		I 267/2007	Diabetes mellitus	Osteomyelitis cruris lat sin. St. post amp. femoris L. dex
18	28.01.2012.	2	7		1955		656/2011	Diabetes mellitus	Phlegmona pedis lat. dex. susp. Macroangiopathia
19	07.02.2012.		11		1975		439/2010		St. post fracturam costarum in lat. sin. am. IV lupus erythematosus
20	28.01.2012.	1	10		1983		014/2012		Vulnus explosivum manus sin lat status post op
21	28.01.2012.	2	10		1956		053/2008	Diabetes mellitus	Angio et polyneuropathia diabetica
22	28.02.2012.		10		1939		355/2011	Diabetes mellitus	Angio et polyneuropathia diabetica
23	28.02.2012.		7		1946		068/2012	Diabetes mellitus	Polyneuropathia diabetica
24	30.01.2012.		7		1957		234/2011	Diabetes mellitus	Polyneuropathia diabetica
25	05.03.2012.		8		1985	рука	443/2011	Diabetes mellitus	Gangrenae; St post by pass
26	24.01.2012.	3	9		1962		675/2011		st. post politrauma; phlegmona pedis cum ulceration lat. dex.
27	13.03.2012.		11		1944		102/2012		arteriosclerosis
28	28.01.2012.	1	12		1938		143/2009		Occlusio by pass femoralis poplitealis dex; st. post by pass Aorto coronarius; Arteriosclerosis
29	10.02.2012.		7		1944		053/2012		Ischaemia pedis l. sin.
30	24.01.2012.	2	11		1968		107/2010		St. post fracturam aperta calcanei pedis lat. sin. grad. III
31	25.01.2012.	3	11		1945		229/2011	Diabetes mellitus	Polyneuropathia; Retinopathia et nephropathia
32	07.02.2012.		7		1936		047/2012	Diabetes mellitus	Angiopathia diabetica; Ulcus trophic
33	25.01.2012.	2	8		1939		678/2011		Ischaemia cerebri; St. post CVI
34	25.01.2012.	3	7		1958		236/2001		Sy Raynaud; Sclerosis systemica. Vasculitis

	датум прве терапије	комора	место бр.	пол пацијента	годиште	напомена	број историје	дијагноза	дијагноза
35	26.01.2012.		7		1956		034/2012	Diabetes mellitus	Gangraena pedis bill
36	28.01.2012.	3	8		1936		673/2011	Diabetes mellitus	Ischaemia pedis dex; St. post reconstr. art.femoralis superficialis dex a.d.XVII
37	28.02.2012.		8		1942		439/2011		St.post thrombophlebitis cruris lat.sin.
38	25.01.2012.	1	11		1939		670/2011	Diabetes mellitus	Phlegmona pedis l. sin; Polynuropathia diabetica
39	21.02.2012.		7		1985	рука	060/2012		Vasculitis; Sclerosa systemica
40	25.01.2012.	2	12		1947		672/2011	Diabetes mellitus	Angio et polynuropathia diabetica
41	28.01.2012.	2	9		1936		018/2012	Diabetes mellitus	Polynuropathia diabetica
42	28.01.2012.	3	12		1948		036/2012		Ischaemia pedis sin. St. post amputat. Cruris lat. dex
43	24.01.2012.	2	10		1949		507/2005	Diabetes mellitus	Ulcus digitalis II pedis dex. St.post amput.transmetatarsalis pedis.sin a.a.I
44	25.01.2012.	3	8		1974		009/2012	Diabetes mellitus	Ulcus cruris lat.dex.
45	25.01.2012.	2	9		1958		114/2011	Diabetes mellitus	Polynuropathia diabetica
46	28.01.2012.	3	9		1958		658/2011	Diabetes mellitus	gangraena hallucis dex; Ulcus pedis dex
47	30.01.2012.		8		1951	рука	038/2012		Tinnitus auris l. dex; St.post CVI; Vasculogenes
48	28.01.2012.	2	8		1938		026/2012	Diabetes mellitus	Gangraena dig. II pedis dex.; Ulceratio pedis dex.
49	05.03.2012.		9		1944		092/2012	Diabetes mellitus	Ischaemia pedis dex
50	25.01.2012.	1	7		1951		669/2011	Diabetes mellitus	Angio et polynuropathia diabetica
51	07.03.2012.		11		1951		099/2012	Diabetes mellitus	Polynuropatia diabetica pedis sin.
52	28.01.2012.	1	7		1952		010/2012	Diabetes mellitus	gangraena hallucis I dex; Ischaemia pedis dex
53	24.01.2012.	2	9		1948		029/2012	Diabetes mellitus	Angiopathia diabetica; Ulcus cruris sin.
54	24.01.2012.	1	10		1955		017/2012	Diabetes mellitus	Polynuropahia et retinopathia diabetica. Ulceratio dig III-IV pedis dex
55	01.02.2012.		8		1934		039/2012	Diabetes mellitus	Ischaemia pedis lat. dex
56	25.01.2012.	3	12		1971		411/2011		Ischaemia cruris et pedis lat.dex.;Occlusio Arterie iliace C lat.dex; Ulcus trophicans per magna pedis et cruris lat.dex
57	25.01.2012.	3	9		1952		022/2012	Diabetes mellitus	Varices cruris
58	28.01.2012.	3	10		1966		629/2010	Diabetes mellitus	Polynuropathia diabetica; Asthma bronchiale in obs.
59	13.02.2012.		9		1954		057/2012	Diabetes mellitus	Polynuropathia diabetica
60	28.01.2012.	1	8		1971		348/2010		Ulcus cruris l.sin.; Lupus erythematosus sistemicus
61	07.02.2012.		10		1932		048/2012		Polynuropatia
62	21.02.2012.		9		1937		609/2011		Occlusio AFS l.sin.
63	13.02.2012.		8		1948		056/2012	Diabetes mellitus	Angio et polynuropathia diabetica
64	28.01.2012.	3	7		1946		1 077/2011	Diabetes mellitus	Angio et polynuropathia diabetica
65	21.02.2012.		12		1951		675/2006		Ischaemia pedis dex gradus III; st.post stent subclla.sin percuatanea transluminalna angioplastika arterije subclavie sin)
66	25.01.2012.	2	11		1953		155/2011	Diabetes mellitus	Ischaemia pedis bill.morb.Leriche

Биографија аутора

Мариана Седлар рођена је 01.05.1967. године у Санта Моници, САД. Основну школу и VI београдску гимназију (тада ОВО УО Звездара) завршила је у Београду, а Машински факултет на Универзитету у Београду, Смер за аутоматско управљање. Дипломирала је у септембру 1993. године са дипломским радом на тему „Анализа и синтеза система аутоматског управљања Митровићевом методом“. Септембра 2005. године завршава Специјалистичке студије на Машинском факултету у Београду, смер Информационе биотехнологије, са темом „Анализа постојећих хипербаричних комора и предлог побољшања њиховог рада“.

По дипломирању 1993. године запослила се у фирми „Holywell Neopren Commerce d.o.o.“, која тада почиње пројекат развоја хипербаричне медицине у Србији. Од самог почетка активно учествује у реализацији овог пројекта. У току 1999. године Центар за хипербаричну медицину који је 1974. године основан у оквиру фирме „Holywell Neopren Commerce d.o.o.“ прераста у Завод за хипербаричну медицину и од тада се налази на месту генералног директора Завода. Завод 2008. године отвара још један центар у кругу Клиничког центра Србије, а 2011. године и у Врњачкој Бањи и 2011. године прераста у Специјалну болницу за хипербаричну медицину.

Учествује у организацији три конгреса из области хипербаричне медицине које је Holywell Neopren Центар за хипербаричну медицину организовао (1994., 1996. и 1998. године), као и у организацији Међународне постдипломске школе за баромедицину коју Центар оснива 1997. године у сарадњи са Медицинским факултетом Универзитета у Београду.

Изабрана за Генералног секретара 38. Годишње научне конференције Европског удружења за подводну и хипербаричну медицину, као и Консензус конференције Европског комитета за хипербаричну медицину. Ове међународне конференције, најважније у области хипербаричне медицине у Европи су, уз још два сателитска скупа, са великим успехом и великим бројем учесника из целог света одржани септембра 2012. године у Београду.

Стручно се усавршавала у фабрици за производњу хидрауличних лифтова „FIAM” (Милано, Италија) у одељењу за истраживање и развој.

На почетку рада Центра за хипербаричну медицину 1995. године била на двомесечном усавршавању у Lakeside clinic, Sevenoaks, Енглеска.

Августа 2007. године завршила обуку за инспекцију и одржавање прозора од акрилика у хипербаричним коморама у оквиру DAN/IntATMO Chamber safety програма.

Од 2006. године активно учествује у извођењу Стручне праксе основних Академских студија и Мастер Академских студија одсека за Биомедицинско инжењерство Машинског факултета Универзитета у Београду. Учествовала је у извођењу наставе из предмета „Анатомија и физиологије човека за инжењере”, школске 2006/2007 и 2008/2009, као и предмета „Медицинско машинство” школске 2013/2014 године.

Активно се служи енглеским, француским и италијанским језиком.

Поносна мајка сина Давида.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписана _____ Мариана Седлар, дипл. инж. маш.

број индекса _____ S15-9/99

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

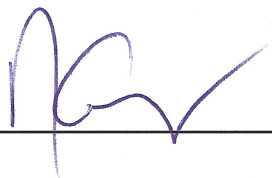
„Опто-магнетна спектроскопија у утврђивању ефеката хипербаричне

оксигенације”

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 04.12.2014. године



Прилог 2.

**Изјава о истоветности штампане и електронске
верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Мариана Седлар

Број индекса S15-9/99

Студијски програм Аутоматско управљање - Биомедицинско инжењерство

Наслов рада „Опто-магнетна спектроскопија у утврђивању ефеката
хипербаричне оксигенације”

Ментор Проф. др Лидија Матија

Потписана Мариана Седлар

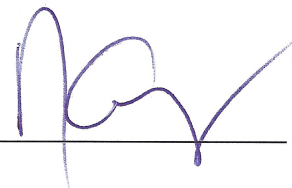
Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предала за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 04.12.2014. године



Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Опто-магнетна спектроскопија у утврђивању ефеката хипербаричне
оксигенације”

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предала сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
- ☒ 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 04.12.2014. године

