

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-4645/3-6, од 01.07.2011. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата, мр сц. мед. др Данијеле Јовановић, под називом:

„Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије”

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Мирјана Варјачић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство,
2. **Проф. др Драган Миловановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија,
3. **НС др Весна Андрић Маленковић**, члан, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије, за ужу научну област Онкологија.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат, мр сц. мед. др Данијела Јовановић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Др Данијела Јовановић је рођена 30.08.1967. године у Јагодини. Основну школу и Гимназију завршила је у Крагујевцу. Студије медицине завршила је 06.07.1992. године на Медицинском факултету у Крагујевцу, са просечном оценом 8,86. Од 1994. до 1999. године запослена је у Заводу за хитну медицинску помоћ у Крагујевцу. Специјализацију из Анестезиологије са реаниматологијом започела као волонтер у КЦ Крагујевац 1995. године. Од 1999. стално је запослена у Центру за анестезију и реанимацију КЦ „Крагујевац“ у Крагујевцу. Специјалистички испит положила је 2001. на Војномедицинској академији у Београду са оценом 5.

Последипломске студије је уписала 1993. године на Медицинском факултету у Крагујевцу, на изборном подручју „Клиничка и експериментална фармакологија“. Магистарску тезу под насловом: „Неурохуморални стрес одговор током анестезије вођене севофлураном у поређењу са комбинацијом пропофол–фентанил“ одбранила је

21.12.2007. године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Трећу годину докторских студија у изборном подручју „Клиничка и експериментална фармакологија“ завршила школске 2007/2008. године. Од 2010. је запослена на Медицинском факултету у Крагујевцу као сарадник у настави за ужу научну област Хирургија.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије“.

Предмет: Предмет ове студије је истраживање утицаја периоперативних фактора, посебно укључујући аналгезију, на концентрацију цитокина и реактивних кисеоничних једињења (РОС) као и повезаности нарушавања баланса ових биолошких каскада са квалитетом постоперативног опоравка.

Хипотезе:

1. Различити модалитети периоперативне аналгезије различито утичу на интензитет и модалитет промене у цитокинском одговору и параметрима оксидативног стреса који се јавља у постоперативном периоду;
2. Различити аналгетици различито утичу на квалитет постоперативног опоравка;
3. Дисбаланс у цитокинском одговору утиче на квалитет опоравка;
4. Модалитет дисбаланса у параметрима оксидативног стреса утиче на клинички оправак.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

А. Радови објављени у домаћим часописима у целини

1. Jovanović Radojević D, Živančević Simonović S, Malenković V, Miličić B i Milovanović D. Hormonski odgovor kod abdominalnih histerektomija. **Medicinski Časopis 2009**; 43(1): 1-13. **M53, 1 бод.**

Б. Радови објављени у целини у водећим међународним часописима

1. Zornic N, Jovanovic Radojevic D, Jankovic S, Djuric D, Varjadic M, Simic VD and Milovanovic DR. Monitoring of drug-associated electrolyte disturbances in a hospital. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2009**; 18(11): 1026-33. **M22, 5 бодова.**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Традиционална евалуација медицинских интервенција разматра клиничке исходе као што су: учесталост компликација, повећање морбидитета и морталитета. Са напретком анестезиологије овакве компликације су постале реткост и мада је њихово сагледавање и те како важно, за највећи број пацијената се кроз њихову евалуацију тешко може показати напредак у анестезиологији. У последњој декади се фокус праћења исхода помера ка квалитету опоравка пацијената, тј. квалитету њиховог живота, функционалне независности, враћању когнитивних функција, способности за рад. У том циљу су

развијени и валидирани инструменти за мерење квалитета опоравка који се пре свега заснивају на перцепцији самих пацијената у променама квалитета живота као што су: скор квалитета опоравка (QoR 40), скор интензитета умора (FSS), скала постоперативног квалитета опоравка (PQRS) а за когнитивну способност, за коју је показано да пацијент својом проценом не може да направи увид у актуелно стање, примењују се тестови когнитивних функција као што је Мини ментал скор тест (MMSE).

Хируршка интервенција је праћена значајним метаболичким и ендокриним променама, као и активацијом неколико биолошких каскада и то: цитокина, комплемента, метаболита арахидонске киселине, азот монооксида, слободних радикала. Иако је примарна улога повећаног лучења ових једињења адаптивна и физиолошка, уколико је њихово лучење пренаглашено и дуго траје, доводи до неминовног оштећења ћелијских компоненти. Из тих разлога постоји велико интересовање за патофизиолошку улогу ових компоненти као и све веће интересовање на који начин они утичу на клинички исход.

У највећем броју досадашњих студија утицај дисбаланса у лучењу цитокина је сагледаван кроз последице које остављају на имунолошки систем, чешће инфекције и алергијске реакције, док прави клинички значај повишеног стварања реактивних једињења у периоперативним условима још увек није довољно познат.

До сада је познато да на поменуте биолошке каскаде утичу врста хируршке интервенције и генетски фактори, а неколико студија показује да и инхалациони, и интравенски анестетици могу значајно да мењају лучење цитокина и РОС. Што се тиче аналгетика који се најчешће примењују периоперативно, до сада је више познат њихов утицај на поједине цитокине (ИЛ6, ИЛ10), док је утицај на параметре оксидативног стреса недовољно испитан.

Неколико студија прати корелацију између различитих аналгетика са квалитетом постоперативног опоравка, али су студије које истражују корелацију између поменутих биолошких каскада са квалитетом опоравка раритетне.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви:

1. Да се утврди на који начин аналгетици примењени у периоперативној аналгезији утичу на квалитет постоперативног опоравка пацијената.
2. Да се утврди како различити аналгетици утичу на интензитет и модалитет промена у параметрима оксидативног стреса и цитокинског одговора
3. Да се утврди како интензитет и модалитет промена у цитокинском одговору и параметрима оксидативног стреса утичу на клинички опоравак пацијената.

Значај: Резултати ове тезе ће омогућити ближи увид у факторе који повољније утичу на брзину и квалитет постоперативног опоравка и тиме проширити досадашња сазнања у овој области. То ће, с једне стране, омогућити поузданије планирање будућих научних истраживања а с друге, пружити могућност унапређења у делу анестезиолошке праксе. Интеграција нових, валидних доказа из ове тезе са постојећим клиничким знањем би помогла у настојањима да се изнађу најоптималнији модалитети периоперативне аналгезије и антиинфламаторне терапије у циљу што усмешнијег постоперативног опоравка.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Досадашњим студијама је показано да је у току и након абдоминалне хистеректомије повећано је лучење како проинфламаторних тако и антиинфламаторних цитокина: ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-1Ра. Такође, досадашњим студијама је показано да после абдоминалне хистеректомије постоји повишен ниво реактивних кисеоничних једињења (РОС) и то продуката липидне пероксидације (МДА - малонилдиалдехид, 4-HDA - 4 хидроксиалкена) као и липидних хидропероксида и 24 сата после операције. Компликације након абдоминалне хистеректомије у смислу морталитета и повећаног морбидитета су ретке, тако да су скале квалитета опоравка инструмент избора за увид у разлике које постоје у опоравку код појединих пацијената. Показано је да аналгетици утичу на цитокински одговор, али нису спроведене студије које показују њихов утицај на стварање РОС. Такође је у малом броју студија показано да различити модалитети периоперативне аналгезије могу да побољшају квалитет опоравка. Међутим у доступној литератури нема студија које су испитивале корелацију активације и/или модулације поменутих биолошких каскада са квалитетом опоравка.

2.7 Методе истраживања

2.7.1 Врста студије, студијска популација и узорковање студијске популације

Студија је дизајнирана као интервентно, контролисано, нетерапијско, отворено, нерандомизовано и проспективно истраживање. У истраживање ће бити укључена кохорта болесница са некомплицованим бенигним обољењима утеруса а које су подвргнуте елективној хистеректомији у Клиничком центру „Крагујевац“ у Крагујевцу.

Студија се спроводи као академско и непрофитно истраживање, према принципима Добре клиничке праксе, Добре лабораторијске праксе и Хелсиншке декларације. Клиничко истраживање ће се такође спроводити у складу са важећом, одговарајућом домаћом легислативом. Извођење студије је одобрено од стране Етичког одбора Клиничког центра „Крагујевац“.

Критеријуми за укључење у студију су: животна доб од 18 година и старији, стање непосредно после елективне хистеректомије, АСА статус 1, 2 и 3, претходни добровољни пристанак за учешће у студију уз потпуну информисаност. Искључујући критеријуми су: животна доб 17 година и млађи, присуство когнитивних поремећаја, хронично узимање антипсихотичне медикације, кортикостероида и опиоида, дуготрајна терапија са инхибиторима циклооксигеназе или узимање тих лекова три дана пре операције, постојање контраиндикација за примену аналгетика из групе нестероидних антиинфламаторних лекова и опиоида, трудноћа и лактација, одбијање испитаника да учествује у студији, учешће у другом клиничком испитивању и било која друга околност која отежава учешће болесника у студији.

Испитаници у студији ће бити регрутовани из укупне популације болесника подвргнутих елективној хистеректомији и у КЦ „Крагујевац“. Укључивање ће бити спровођено сукцесивно, према принципу случајног избора (без претходно утврђене рандомизације) према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће се бити постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

2.7.2 План студије

Испитаник ће бити укључен у студију најкасније дан раније од дана заказана операције, уколико испуњава укључујуће и нема искључујуће критеријуме. Од испитаника ће прво бити затражен писани информисани пристанак уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак ће обезбедити лечећи гинеколог који ће бити истовремено и ко-истраживач. Студија ће се састојати од активне фазе (време од обезбеђивања писаног информисаног пристанка до 3. дана од операције) и периода праћења (до 90. дана од операције).

По обезбеђеном пристанку, прикупиће се анамнестички подаци (анамнеза садашње болести, лична анамнеза, породична и социоепидемиолошка анамнеза), подаци који се односе на гинеколошки онд. хируршки статус и биће идентификовани одговарајући фактори ризика за неповољан клинички исход. Након прикупљања података, испитанику ће бити узет узорак крви за одговарајуће биохемијске анализе, чиме би се завршила прва студијска визита. Следећа визита ће започети непосредно након хируршког захвата, а наредне три визите 24, 48 и 72 сата после операције. У периоду праћења ће бити организоване три визите (7., 30. и 90. дана од оперативног захвата). На студијским посетама пратиће се промена вредности параметара прибављених на првој визити, потом безбедност испитаника која се тиче студијских процедура (узимање узорака крви) и други аспекти релевантни за клиничко истраживање. Испитаник ће учествовати у студији укупно четири недеље од почетка лечења (укључивања у студију), а након тога још једну недељу када ће се пратити безбедност испитаника која је у вези са студијским процедурама. По обављеној последњој визити, испитаник ће завршити учешће у студији.

2.7.3 Студијске процедуре

Студијске процедуре ће укључити узимање узорака крви, у пет наврата у којима ће се , одређивати нови цитокина као и параметри оксидативног стреса. Такође у току студијске процедуре вршиће се испитивање пацијената по упитницима за квалитет постоперативног опоравка, интензитет бола, интензитет умора и когнитивних функција, а обављаће се и прикупљање података о релевантним факторима ризика (анамнестички и из историја болести) који могу утицати на вредности испитиваних параметара.

2.7.4 Варијабле истраживања

Варијабле истраживања су груписане у следеће категорије: параметри клиничког исхода, параметри имунолошког статуса, параметри оксидативног стреса, фармаколошки параметри и социо-демографски и клинички фактори ризика. Примарна варијабла истраживања ће бити квалитет клиничког опоравка а све друге варијабле ће бити секундарне варијабле.

Параметри клиничког исхода ће бити: квалитет постоперативног опоравка, бол, умор и когнитивна функција. Квалитет постоперативног опоравка ће бити процењиван на основу упитника QoR40, бол на основу нумеричке скале НРС, а умор на основу Скале тежине умора FSS. Тестирање когнитивних функција ће бити процењен скалом ММСЕ. Квалитет опоравка ће бити праћен укупно 3 месеца, што ће смањити могућност неадекватне процене услед флукуација тока опоравка, као и омогућити боље сагледавање односа раног и касног опоравка. Ради бољег сагледавања постоперативног

свеукупног исхода, биће праћени и постоперативни морбидитети морталитет (компликације), као секундарни клинички исходи (варијабле).

Параметри оксидативног стреса ће се одредити праћењем активност ензима ендogene антиоксидационе заштите организма на основу следећег: а) активност супероксид дизмутаза (СОД), б) активност каталазе, в) активност глутатион-пероксидазе и г) активности глутатион-редуктазе. Одређиваће се продукти оксидације: а) супероксид анјон, б) водоник пероксид, в) индекс липидне пероксидације, г) нитрити, д) глутатион сулфонамид, ђ) оксидовани глутатион, е) редуковани глутатион.

Концентрација релевантних цитокина (IFN- γ , IL-8, IL-6, IL-10, IL-17, VEGF, PGF, TGF- β и TNF- α) у серуму одређиваће се комерцијалним ELISA китовима специфичним за хумане протеине. Свим пацијентима ће бити одређене преоперативне вредности цитокина. Одредиће се средња вредност и стандардна девијација. Свака постоперативна вредност која је изван граница $\pm 1,96$ СД од средње вредности ће се сматрати дисбалансом.

Вредности социо-демографских и клиничких параметара ће се сматрати факторима ризика или факторима од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Ови параметри ће се сматрати за секундарне варијабле. Прикупљање таквих студијских података ће вршити надлежни истраживач.

2.7.5 Статистичка анализа

Статистичка анализа ће обухватити прорачун величине узорка и статистичку обраду прикупљених података. Величина узорка је одређена помоћу QoR-40 скорa у раном постоперативном периоду (1-3 дан) као примарне варијабле а на основу података из литературе. QoR-40 скор од 163 поена је претпостављен у групи болесника са фактором ризика, а у другој, групи без тог фактора очекује се скор већи за 10 поена. У досадашњим студијама средње вредности QoR-40 скорова унутар 95% граница поверења су биле 163 и 173 а стандардне девијације 14-17. Коришћењем наведених података, за услове т-теста, два независна узорка, у расподели (алокацији) 1:1, са снагом студије 0.8 и алфа грешком 0.05, употребом одговарајућег софтвера прорачунат је узорак од укупно 80 испитаника (по 40 у свакој групи).

У анализи прикупљених података користиће се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Као примарна варијабла истраживања ће се користити вредност скорa на QoR40 упутнику а као примарни исход је одређена средња вредност скорa. Поред примарног, користиће се и различите друге, секундарне варијабле и са њима у вези одговарајући секундарни исходи а које су засновани на праћеним биохемијским параметрима (апсолутне вредности и промена током студије у односу на базалне вредности). Такође, као секундарни исходи ће бити анализирани и други модалитети примарне варијабле: временска анализа промене, промена у односу на базалну (почетну вредност), површина испод криве и друго. У односу на присуство или одсуство одређеног (претпостављеног) фактора ризика (демографске карактеристике, клинички статус, терапијски модалитети, стил живота и навике), студијска кохорта ће током анализе бити дељена у кластере од по две групе: испитаници код који је присутан поменути фактор („експериментална група“) и испитаници код којих тај фактор није присутан („контролна група“). У сваком кластеру ће се одређивати значајност разлике промене примарне варијабле (примарног исхода), самостално и под утицајем других „збуњујућих“ варијабли. За статистичку анализу ће бити коришћен одговарајући статистички софтвер, а вредности вероватноћа статистичке значајности за све статистичке методе ће бити утврђене на $p < 0,05$ (5%).

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Ова докторска дисертација би требало да пружи увид у то да ли различити модалитети периоперативне аналгезије утичу на интензитет промена у цитокинском одговору као и параметрима оксидативног стреса који се дешавају после абдоминалне хистеректомије. Такође би требало да да увид у утицај различитих модалитета аналгезије на квалитет и брзину постоперативног опоравка. Резултати ће пружити могућност примене у свакодневној анестезиолошкој пракси оних модалитета периоперативне аналгезије који су повољнији за брзину и квалитет постоперативног опоравка.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У последњој декади се праћење постоперативног клиничког исхода фокусира на квалитет постоперативног опоравка за који су развијени и валидирани инструменти мерења. У овој тези биће испитана повезаност квалитета опоравка са дисбалансом у лучењу цитокина и параметара оксидативног стреса код пацијенткиња подвргнутих абдоминалној хистеректомији као и утицаје периоперативних медикамената. Наиме, у доступној литератури нема студије која испитује утицај аналгетика и антиинфламаторних лекова на поремећаје у овим биолошким каскадама са квалитетом постоперативног опоравка. Студија је дизајнирана као интервентно, контролисано, нетерапијско, отворено, нерандомизирано истраживање. У истраживање ће бити укључена кохорта болесница са некомплексним бенигним обољењима утеруса а које су подвргнуте селективној абдоминалној хистеректомији у КЦ „Крагујевац” У Крагујевцу. Предмет студије ће бити параметри оксидативног стреса, концентрације цитокина и бројни клинички исходи. Студија ће пружити увид на који начин различити модалитети периоперативне аналгезије утичу на интензитет промена у цитокинском одговору као и параметрима оксидативног стреса који се дешавају после абдоминалне хистеректомије. Оствариће се и увид у утицај различитих модалитета аналгезије и антиинфламаторне терапије на квалитет и брзину постоперативног опоравка.

2.10. Име ментора

Проф. Др Драган Миловановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија.

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Фармакологија и токсикологија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. Проф. Др Мирјана Варјачић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство,
2. Проф. Др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
3. НС Весна Андрић Маленковић, члан, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије, за ужу научну област Онкологија.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашег научног рада и публикованих радова мр. сц. мед. др Данијела Јовановић испуњава све услове прописане Статутом Медицинског факултета, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Предложена теза је оригинално научно дело где ће се испитати фактори, а посебно различити модалитети перооперативне аналгезије, који утичу на квалитет постоперативног опоравка, на дисбаланс у лучењу цитокина и параметара оксидативног стреса након абдоминалне хистеректомије.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од особитог научног и практичног значаја у циљу бољег сагледавања фактора који су од значаја за квалитет постоперативног опоравка.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **мр сц. мед. др Данијеле Јовановић** под називом **„Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије”** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. _____
Проф. др Мирјана Варјачић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство
2. _____
Проф. др Драган Миловановић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
3. _____
НС др Весна Андрић Маленковић, члан, научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије, за ужу научну област Онкологија.

У Крагујевцу, 29.08.2011. године