

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-746/17, од 20. 07. 2016. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Маријана Каришик, под називом:

**„Клиничка процјена утицаја стреса на јачину постоперативног бола код дјецe
предшколског узраста”**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Мирко Росић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Слободан Обрадовић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија,
3. **Проф. др Биљана Миличић**, члан, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика,

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Маријана Каришик је завршила основну школу и гимназију у Подгорици. Медицински факултет је уписала у Сарајеву школске 1990/1991. године. Због рата на простору бивше СФРЈ у току друге године прешла је на Медицински факултет у Крагујевцу, где је и дипломирала. Специјализацију Анестезиологије и реаниматологије завршила је на Медицинском факултету у Београду. Специјалистичке академске студије завршила је у Београду. Докторске постдипломске студије, смер Експериментална и примењена физиологија са спортском медицином уписала је 2009/10. на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, положила усмени докторски испит.

Радни стаж започела је приправничким стажом у Клиничком центру Црне Горе у Подгорици. Након положеног државног испита радила као лекар опште праксе у Дому здравља у Даниловграду. Од 2002. године ради као анестезиолог–реаниматолог у

Клиничком центру Црне Горе, најпре као специјализант а затим као специјалиста у овој области медицинских наука. Од јуна 2012. године обавља посао начелника одељења Анестезије и реанимације Института за болести деце-КЦЦГ.

На II конгресу Европског удружења за дисајни пут (European Airway Management Society - EAMS) одржаном у Истанбулу од 5. до 7. децембра 2013. године, њен рад, „Airway Management in Anaesthesia for patients with Treacher – Collins syndroma“, проглашен је најбољим. У току тог конгреса успешно је савладала курс „Train of Airway Trainers“, чиме је постала експерт за дисајни пут и инструктор у EAMS.

Представник је своје земље у Већу EAMS од децембра 2013. године.

Ужа област интересовања је управљање нормалним и компромитованим дисајним путем код педијатријских пацијената у току анестезиолошких процедура.

Похађала је и успешно савладала у Салзбургу (Аустрија), два семинара у оквиру континуиране медицинске едукације, у организацији Children’s Hospital of Philadelphia/Salzburg Medical Seminars Pediatric Series, 7-12 март 2009. године из области Педијатријске анестезије и Интензивног лечења и 15-21 јун 2014. године, из области Ургентних педијатријских стања.

Говори енглески језик.

2.2.Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Клиничка процјена утицаја стреса на јачину постоперативног бола код дјецe предшколског узраста”

Предмет: Стрес је одговор организма на дејство фактора из спољашње средине (стресора) који у организму покрећу физиолошке, патофизиолошке, рефлексне и адаптационе механизме, чији је интензитет директно сразмеран интензитету, трајању и природи стимулуса који су их изазавали. Технике анестезије у хируршкој процедури редукују одговор организма на стрес

Хипотеза: Стресни одговор организма на хируршку интервенцију, а самим тим и потреба за аналгетцима у постоперетивном периоду у дечијем узрасту је мања код деце која су примила премедијацију без обзира на примијењене технике анестезије, самим тим и потреба за аналгетцима у постоперетивном периоду у дечијем узрасту се разликује у зависности од технике анестезије код премедициране деце, док се потреба за аналгетцима у постоперетивном периоду у дечијем узрасту разликује у зависности од технике анестезије код непремедициране деце

2.3.Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини за штампу у рецензираном часопису категорије М52, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Стрес је дејство фактора спољашње средине (стресора) који нарушавају интегритет или опстанак организма и одговор организма на дејство тих фактора покретањем низа адаптационих, одбрамбених реакција. Интензитет покренутих адаптационих процеса организма је директно сразмеран интензитету и обиму опасности који долази од стресора који их је покренуо. Стресори у хируршкој процедури делују удружено, и то су: емоционални фактори (страх од непознатог, одвајање од родитеља, збуњеност, паника), бол, смањење ефективног циркулишућег волумена, хипоксемија, хиперкапнија, промене рН вредности крви, хируршке манипулације, рана ткивна хипоксија, деструкција ткива (гњечење ткива, поремећај локалне циркулације), улаз микроорганизама у рану, унос разних хемијских материја (лекови), гладовање, промене телесне температуре итд. Одговор организма на хируршку процедуру се састоји у читавом низу заштитних механизма, психоемоционалних, неуровегетативних, неуроендокриних, имунолошких, метаболичких, хематопоезних, хидроелектролитних и ацидобазних. Сви ови заштитни механизми имају за циљ одржање хомеостазе и поновног успостављања физиолошке равнотеже у организму.

Најважнији узроци стреса код хирушког пацијента су: бол, страх и деструкција ткива.

1) Бол је важан стимулус одговора на стрес и представља реакцију нервног система на ноксу која делује. Ноцицептор (рецептор за бол) реагује на болни наддражај. Затим се импулс преноси аферентним влакнима до хипоталамуса, стимулише хипоталамо-адреналну осовину, а затим преко ње стимулише надбубрежну жлезду тј. секрецију кортизола. Кортизол се сматра најзначајнијим медијатором одговора на стрес. Његова концентрација у крви веома добро корелира са интензитетом стреса.

Дуго времена владало је мишљење да деца, посебно новорођенчад, не осећају бол, а примена локалних и системских аналгетика сматрана је штетном. Данас знамо да још пре рођења, код човека постоје сви услови за перцепцију бола и да фетус реагује физиолошки на болне стимулације. Процена бола код деце врши се путем различитих клинички примјенљивих скала за мерење бола.

2) Емоционални фактори – анксиозност, страх, напетост, узбуђење су снажни стимулуси неуроендокриног одговора, и такође доводе до пораста нивоа кортизола у крви. Социјално-психолошки фактори као што су хоспитализација и медицинске процедуре, анксиозност због одвајања од родитеља оправдавају употребу премедијације.

Лек који се најчешће користи за премедијацију је бензодиазепин мидазолам. Изазива анксиолизу и седацију, антероградну амнезију, олакшава одвајање од родитеља, смањује вредност базалног метаболизма, а тиме и укупну количину потребног анестетика

и олакшава увод у анестезију. Поред тога у скорашњој литератури је доказано да мидазолам снижава секрецију кортизола.

3) Сматра се да хируршки рез представља највећи стимулус и покретач одговора на стрес. Велике и дуготрајне хирушке процедуре (хирургија грудног коша, абдоминална хирургија, хирургија врата и главе, хирургија кука) праћене су интензивним болом и деструкцијом ткива и значајно појачавају одговор организма на стрес. Хирушке процедуре кратког трајања (< 30 мин.), дијагностичке процедуре, операције на површини коже, на оку или уху, као и ендоскопске процедуре, изазивају слабији одговор организма на стрес. Повреда ткива током хирушке инцизије и поступци с околним ткивима, активирају инфламацију и сопствени одбрамбени систем организма. Медијатори који се ослобађају при том утичу на неуроендокрине рефлексе.

Улога анестезиолога је да усклади терапијске активности са природним процесима како би стресори што мање исцрпели адаптационе способности организма.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Вођење анестезије захтева добро познавање физиолошких и патофизиолошких процеса у организму, добро познавање медикамената који се користе у анестезији, њихову фармакодинамику, фармакокинетику и интеракције. Познавање хирушке процедуре је важно због прилагођавања технике анестезије у одређеним фазама хирушке процедуре и дужини операције, а све у циљу одржавања хомеостазе за сваког пацијента понаособ. Током анестезије клинички параметри показатељи стреса су пораст срчане фреквенције и пораст артеријског крвног притиска пацијената. Лабораторијски параметри показатељи стреса су: пораст нивоа глукозе, кортизола, АСТН, АДН, хормона раста, катехоламина, ангиотензина II, алдостерона, глукагона, IL-1, IL-6, TNF, пролактина у крви, а пад нивоа инсулина, тестостерона и лептина у крви.

Циљ и хипотезе студије

Главни циљ истраживања је утврђивање корелације нивоа кортизола код премедицираних пацијената и количине употребљених аналгетика током хируршких интервенција.

Основна хипотеза студије је да је стресни одговор организма на хирушку интервенцију, а самим тим и потреба за аналгетцима у постоперетивном периоду у дечијем узрасту мања код деце која су примила премедикацију без обзира на примењене технике анестезије, самим тим и потреба за аналгетцима у постоперетивном периоду у дечијем узрасту се разликује у зависности од технике анестезије код премедициране деце,

док се потреба за аналгетицима у постоперетивном периоду у дечијем узрасту разликује у зависности од технике анестезије код непремедициране деце.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Стрес је дејство фактора спољашње средине (стресора) који нарушавају интегритет или опстанак организма и одговор организма на дејство тих фактора покретањем низа адаптационих, одбрамбених реакција. Интензитет адаптационих покренутих процеса организма, је управо сразмеран интензитету, обиму, опасности који долази од стресора који их је покренуо. Стресори у хируршкој процедури делују удружено, и то су: емоционални фактори (страх од непознатог, одвајање од родитеља, збуњеност, паника), бол, смањење ефективног циркулишућег волумена, хипоксемија, хиперкапнија, промене рН крви, хируршке манипулације, рана ткивна хипоксија, деструкција ткива (гњечење ткива, поремећај локалне циркулације), улаз микроорганизама у рану, унос разних хемијских материја (лекови), гладовање, промене телесне температуре итд. Одговор организма на хируршку процедуру се састоји у читавом низу заштитних механизма, психоемоционалних, неуровегетативних, неуроендокриних, имунолошких, метаболичких, хематопоезних, хидроелектролитних и ацидобазних. Сви ови заштитни механизми имају за циљ одржање хомеостазе и поновног успостављања физиолошке равнотеже у организму.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано по типу рандомизираних кохортних проспективних студија.

2.7.2. Популација која се истражује

У истраживању ће бити обрађено 150 пацијената у Институту за болести деце (ИБД), Клиничког центра Црне Горе (КЦЦГ), старости 3–6 година, ASA 1 (American Society of Anesthesiologist) класификације, оба пола, планираних за најчешће елективне хируршке процедуре код деце (херниектомије, орхидиопексије и циркумцизије), током 12 месеци. Сви испитаници ће бити грађе и телесне масе нормалне за дати узраст (неће бити гојазне деце). Узраст од 3-6 година је одабран из разлога што се испитаници из ове старосне групе нису приближили препубертетском периоду, те се на овај начин избегава утицај хормоналних промена на одговор организма на стрес. Испитаници који испуњавају све прописане норме за улазак у испитивану групу, заједно са осталим елективним пацијентима хируршког програма, прегледани су у анестезиолошкој амбуланти, дан пре

операције, у складу са протоколом установе у којој радим. Такође, за свако дете је добијен писани пристанак родитеља/старатеља за учествовање у истраживању. Истраживање је одобрио Етички комитет КЦЦГ.

2.7.3. Узорковање

Испитаници ће бити подељени у 2 групе **II** (n=75) и **K** (n=75). **II** група садржи испитанике који су добили премедикацију мидазоломом. **K** група садржи испитанике без премедикације. Сваки други пацијент са елективног хируршког програма који је испуњавао све прописане норме за улазак у испитивање је примио премедикацију. Обе групе имају по 5 подгрупа у зависности од технике анестезије која је примењивана.

Испитаници са премедикацијом добиће *per os* мидазолан ($0,5\text{mg kg}^{-1}$) 30 минута пре почетка интервенције. Сви пацијенти ће на уводу у анестезију примити интравенски атропин ($0,1\text{ mg kg}^{-1}$) због његовог антисјалогеног дејства, он смањује секреције у дисајним путевима код ендотрахеалне интубације и смањује вагални рефлекс у операцијама.

Протокол балансиране анестезије: За индукцију ће се користити фентанил ($0,1\mu\text{g kg}^{-1}$), пропофол $2,5\text{ (mg kg}^{-1})$, рокуронијум (1 mg kg^{-1}), затим ће се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по MacIntosh-у) пласирати ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије ће се користити фентанил ($2\mu\text{g kg}^{-1}$) и севофлуран у МАК-у.

Протокол TIVA (*Total Intravenous Anesthesia*): За индукцију ће се користити фентанил ($0,1\mu\text{g kg}^{-1}$), пропофол $2,5\text{ (mg kg}^{-1})$, рокуронијум (1 mg kg^{-1}), затим ће се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по MacIntosh-у) пласирати ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије ће се користити фентанил ($2\mu\text{g kg}^{-1}$) и континуирана инфузија пропофола ($10\text{-}8\text{-}6\text{ mg kg}^{-1}\text{h}^{-1}$).

Протокол VIMA (*Volatile Induction and Maintenance Anesthesia*): За индукцију ће се користити 8% севофлуран, затим ће се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по MacIntosh-у) пласирати ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије ће се користити 6% севофлуран.

Протокол комбинације TIVA и каудални блок: За индукцију ће се користити пропофол ($2,5\text{mg kg}^{-1}$), рокуронијум (1mg kg^{-1}), затим ће се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по MacIntosh-у) пласирати ендотрахеални тубус одговарајуће величине. За одржавање анестезије ће се користити континуирана инфузија пропофола ($6\text{ mg kg}^{-1}\text{ h}^{-1}$), и каудални блок са бупивакаином 0,25% (1mg kg^{-1}) пре операције.

Протокол комбинације VIMA и каудални блок: За индукцију ће се користити 8% севофлуран, затим ће се у трахеју трансорално у директној ларингоскопији (ларингоскоп са кривом шпатулом по MacIntosh-у) пласирати ендотрахеални тубус одговарајуће

величине. За одржавање анестезије ће се користити МАК севофлурана и каудални блок са бупивакаином 0,25% (1mg kg^{-1}) пре операције. Реверзија ефекта мишићног релаксанта рокуронијума при буђењу из анестезије ће се вршити са атропином ($0,02\text{ mg kg}^{-1}$) и простиग्мином ($0,05\text{ mg kg}^{-1}$). Пацијенти ће бити вентилирани смешом кисеоника и ваздуха (40% : 60%).

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

За постоперативни бол ће пацијенти обе групе који нису добијали каудални блок, по завршеној операцији, а пре буђења из анестезије примити интравенски кеторолак (1mg kg^{-1}). За мерење постоперативног бола користиће се Wong-Baker (Face) скала. Све хируршке интервенције радиће се у преподневним сатима, од 08:30 до 11:00, да би се избегао утицај дневних варијација хормона на одговор организма на стрес.

Поред тога ће се одређивати: социодемографски подаци: (пол, узраст, место становања/село-град, север-југ/занимање родитеља, једино дете мушког пола у породици), вредност серумског кортизола у 18 h и његова корелација са интензитетом бола мереног Wong-Baker (faces) скалом код свих група пацијената. Одређиваће се вредност кортизола у серуму у 18 h првог постоперативног дана код свих испитаника а као базичне вредности биће узете оне које су одређене пре премедијације у 08 h ујутру.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

За прорачун узорка узети су резултати других сличних студија. Употребом РС софтвера (<http://ps-power-and-sample-size-calculation.software.informer.com/>) за процену величине узорка, на основу наведених вредности, за снагу студије од 80% добија се да је потребно анализирати 75 експерименталних (са премедијацијом) у односу на 75 контролних (без премедијације), како би могла да се провери хипотеза о једнакости вредности у експерименталној и контролној групи, са вероватноћом од 0,95. Вредност грешке типа I придружена за тестирање нулте хипотезе је 0,05.

Рандомизацијом је одређено да за снагу студије од 80% и грешке и врсте од 0,05, истраживање мора обухватити 150 испитаника.

2.7.6. Статистичка обрада података

Обрада података ће бити извршена у статистичким програмима SPSS for Windows 19.0 и STATISTICA 5.0. Подаци који су добијени истраживањем сврстани су у две групе. Прву групу су чинили категоријални подаци. Информације које су релевантне, груписане су као информације о припадности једној категорији, као, на пример, пол испитаника. Другу групу су чинили нумерички подаци, а вредности на појединим варијаблима, релевантним за истраживање, изражене су квантитативно, бројевима. Током статистичке

обrade података биће примењен Хи-квадрат тест за проверу значајности разлика између група у односу на категоријалне варијабле и т-тест примењен за проверу статистичке значајности разлика између група у односу на варијабле чије су вредности биле изражене нумерички. У циљу утврђивања разлике између појединачних мерења, користиће се мултиваријатна анализа варијанси (MANOVA) са поновљеним мерењима. За анализу поновљених мјерења користиће се POSTHOCK тест.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Премедикација мидазоламом и одређене технике анестезије и аналгезије редукују стресни одговор организма на хируршку процедуру код деце предшколског узраста. Стресни одговор на хируршку интервенцију, утиче на интензитет постоперативног бола, након елективних хируршких интервенција код деце предшколског узраста. Ниво вечерњег кортизола је нижи у односу на очекиване вредности у складу са диуралним ритмом лучења, код оперисане деце која су добила премедикацију. Премедицирани пацијенти, након операције, захтевају мање дозе аналгетика за постоперативно купирање бола. Постоји корелација између измерених лабораторијских вредности кортизола након првог мерења у 08 h код деце која су премедицирана. Постоји корелација између измерених лабораторијских вредности кортизола након првог мерења у 08 h код деце која нису премедицирана. Ниво вечерњег кортизола корелира са дужином трајања хируршке интервенције код премедициране деце. Ниво вечерњег кортизола корелира са дужином трајања хируршке интервенције код деце која нису премедицирана. Постоји корелација између примењених поступака анестезије и аналгезије и интензитета постоперативног бола.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Основни циљ овог истраживања је у томе да докаже утицај стреса и његовог емоционалног стимулуса код предшколске деце на степен њиховог постоперативног бола, мерењем вредности хормона кортизола у крви, у циљу постизања адекватне психолошке и медикаментозне премедикације детета и родитеља за боравак у болници и планирану хируршку процедуру те за адекватну контролу постоперативног бола, како би боравак деце након операције у болници, био један пријатан доживљај који неће имати последица на његово даље психичко развијење.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Доц. др Татјана Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука за ужу научну област Хирургија. Предложени наставник испуњава услове за ментора

докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

Радови у вези са темом докторске дисертације:

1. Vukcevic G, Volarevic V, Raicevic S, Tanaskovic I, Milicic B, **Vulovic T**, Arsenijevic S. A novel semi-quantitative method for measuring tissue bleeding. *Histol Histopathol.* 2014 Mar;29(3):353-60.
2. Veljović M, Mihajlović I, Subota V, Antunović M, Jevdjić J, Udovičić I, Popadić A, **Vulović T**. Effect of pretreatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUfas) on hematological parameters and platelets aggregation in patients during elective coronary artery bypass grafting. *Vojnosanit Pregl.* 2013 Apr;70(4):396-402.
3. **Vulović T**, Dordević G. Principles of reanimation in managing thoracic injuries. *Vojnosanit Pregl.* 2008 Apr;65(4):319-23.
4. **Vulović T**, Dordević G. Tension pneumothorax in intensive care units. *Vojnosanit Pregl.* 2008 Mar;65(3):245-8.
5. Stanić V, **Vulović T**, Novaković M, Ristanović A, Stamenović D, Cvijanović V, Stepić N, Dordević G. Radical resection of giant chondrosarcoma of the anterior chest wall. *Vojnosanit Pregl.* 2008 Jan;65(1):64-8.
6. Stanić V, **Vulović T**, Djordjević G, Durković S, Stamenović D, Marić N. Clinical and pathophysiological features of traumatic stenosis of the right main bronchus--case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2007 Nov-Dec;135 11-12:666-8
7. Stanic V, **Vulovic T**, Stamenovic D. The use of a Marlex mesh with methylmethacrylate to repair large full-thickness defects after subtotal sternectomy caused by chondroma. *J BUON.* 2007 Oct-Dec;12(4):555.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Клиничка физиологија.

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Мирко Росић**, председник, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,
2. **Проф. др Слободан Обрадовић**, члан, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија,
3. **Проф. др Биљана Миличић**, члан, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Маријане Каришик, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да утврди корелацију нивоа кортизола код премедицираних пацијената и количине употребљених аналгетика током хируршких интервенција.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Маријане Каришик бити од великог научног и практичног значаја у смислу испитавања нових метода у бољем постоперативном опоравку код педијатријских пацијената.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Маријане Каришик под називом „Клиничка процјена утицаја стреса на јачину постоперативног бола код дјецe предшколског узраста” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Мирко Росић, председник, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија

Проф. др Слободан Обрадовић, члан, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија

Проф. др Биљана Миличић, члан, ванредни професор Стоматолошког факултета
Универзитета у Београдуу за ужу научну област Медицинска статистика и информатика

Крагујевац, 05. 09. 2016.