

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

		11. 01. 2024	
ОДЛУКА	БРОЈ	ДАТУМ	ПРЕДСЕДНИК
05	98		

1. Одлука већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу број IV-03-872/28 од 20.11.2023. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Наде Анђелић**, под називом: „Ефекат рекрутман маневра на статичку плућну комплијансу код пацијената у општој анестезији за лапароскопску холецистектомију“.

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
2. **др Татјана Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **др Предраг Стевановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације:

Кандидат Нада Анђелић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

2.1. **Научни приступ проблему предложеног нацрта докторске дисертације**
Механичка вентилација (МВ) плућа се користи као неопходна мера за преживљавање код пацијената у ЈИЛ или у операционој сали. Тренутно постоји све већа забринутост у вези

негативних утицаја МВ на оштећење плућа узроковано механичким стресом на плућни паренхим, што може имати негативне ефекте како на плућном тако и на системском нивоу.

Протективна вентилација плућа је постала стратегија вентилације плућа код пацијената са ARDS-ом у ЈИЛ. Последњих година се разматра питање да ли протективна стратегија вентилације плућа и примена рекрутман маневра треба да постану стратегија механичке вентилације плућа у току опште анестезије.

Током опште анестезије се код готово свих пацијената (90%) јављају ограничене ателектазе. Овај ефекат анестезије је израженији код пацијената са повећаном телесном масом, а наведени ефекат се појачава код лапароскопских абдоминалних процедура услед формирања пнеумоперитонеума.

Ова студија ће се спроводити као проспективна студија интервенције током лапароскопске холецистектомије, код пацијената са нормалном телесном тежином (група I) и предгојазних и гојазних пацијената класе I (група II). Осим стандардног мониторинга у студији ће се пратити и параметри механике дисања (P_{peak} , P_{plat} , P_{din} и P_{stat}).

Примарни исход који ће се пратити је утицај рекрутман маневра са на статичку плућну комплијансу код наведених група пацијената, а секундарни исходи су хемодинамске промене (MAP , HR) и промене у гасној размени (PaO_2). Испитаће се и разлике између група након увода у анестезију, након формирања пнеумоперитонеума и након десуфлације, које представљају саставни део лапароскопских процедура.

Рекрутман маневар ће се изводити повећавањем притиска вентилације за $+ 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ у односу на актуелну вредност P_{peak} -а, променом односа I:E = 1:2 на I:E = 1:1, у укупном трајању од 5 удаха. Вредности PEEP-а које ће се примењивати су $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ и $7 \text{ cmH}_2\text{O}$.

2.2. Процена научног доприноса крајњег исхода рада

Најбоља стратегија вентилације пацијената са очуваном плућном функцијом током опште анестезије још увек није позната.

Овим истраживањем можемо добити нове информације везане за рекрутман маневар и механику дисања као и информације о утицају рекрутмана на хемодинамику и побољшање гасне размене у току опште анестезије.

Интраоперативна примена рекрутман маневра и PEEP-а може утицати на оптимизацију плућне функције повећањем статичке комплијансе и побољшањем гасне размене. Очекујемо да бисмо наведеним поступком смањили периоперативне и непосредне постоперативне плућне компликације и ризик од морбидитета и морталитета.

Примена малих дисајних волумена и рекрутман маневра би се могла увести као препорука у току анестезије, посебно код ризичних група пацијената и хируршких интервенција које носе велики ризик од развоја постоперативних плућних компликација.

2.3. Наслов, циљ(еви) и хипотеза(е) докторске дисертације

Наслов:

„Ефекат рекрутман маневра на статичку плућну комплијансу код пацијената у општој анестезији за лапароскопску холецистектомију“.

Циљеви:

1. Утврдити утицај рекрутмана на статичку комплијансу плућа код пацијената код којих ће лапароскопска холецистектомија бити спроведена у општој анестезији.
2. Утврдити да ли постоје разлике у промени статичке комплијансе плућа након примене рекрутмана између нормално ухрањених и гојазних.
3. Утврдити утицај рекрутман маневра на хемодинамске промене, срчану фреквенцу (HR) и средњи артеријски притисак (МАР).
4. Утврдити утицај рекрутман маневра на парцијални притисак кисеоника (PaO₂) у крви.

Хипотезе:

1. Након рекрутмана код пацијената обе групе, који су подвргнути општој анестезији, долази до значајног повишења статичке комплијансе плућа.
2. Код гојазних пацијената повишење статичке комплијансе је статистички значајније мање у односу на пацијенте са нормалним ВМІ.
3. Рекрутман маневар не доводи до статистички значајних промена у срчаној фреквенци и средњем артеријском притиску код испитаника из обе групе.
4. Парцијални притисак кисеоника (PaO₂) ће бити статистички значајно виши након рекрутмана код испитаника из обе групе.

2.4. Методе истраживања

2.4.1 Врста студије

Истраживање ће бити спроведено као клиничка проспективна студија интервенције.

2.4.2 Популација која се истражује

Студија ће се изводити на пацијентима оба пола, старијим од 18 година, који се подвргавају планираној лапароскопској холецистектомији, у трајању од најмање 45 минута. Пацијенти ће бити подељени у две групе. Прва група су пацијенти са повишеном телесном масом (предгојазни BMI 25 – 29,9 и гојазни класе I са BMI 30 – 34,9), а друга група су нормално ухрањени пацијенти (BMI 18.5 до 24,9). Код обе групе пацијената рекрутман маневар ће бити изведен први пут након формирања пнеумоперитонеума и позиционирања пацијента у обрнути Тренделенбургов положај (стандардан положај за лапароскопску холецистектомију). Извођење другог рекрутмана ће се радити на крају оперативног захвата, а након враћања пацијента из обрнутог Тренделенбурговог у неутралан положај на леђима.

Истраживање ће се спроводити у Универзитетском клиничком центру Војводине све док се не укључи довољан број испитаника за постизање задате снаге студије.

2.4.3. Узорковање

- Пацијенти оба пола којима је индикована лапароскопска хирургија холецисте у општој анестезији
- Старији од 18 година
- ASA статус (*American Society of Anesthesiologists Physical Status*) ≤ 3
- BMI $\geq 18,5$, а $< 35 \text{ kg/m}^2$
- Најмања дужина трајања интервенције је 45 минута
- Пацијенти који имају потписан информисани пристанак за анестезију и извођење студије
- Рандомизација неће бити спроведена с обзиром да ће се пацијенти класификовати у групе према BMI, те сваки пацијент који испуни критеријуме за укључивање ће бити део студије.

У студију неће бити укључени:

- У студију неће бити укључени пацијенти млађи од 18 година, труднице, пацијенти ASA статуса > 3 , BMI $< 18,5$, а $\geq 35 \text{ kg/m}^2$

- Пацијенти који су предходно имали операције са отварањем трбушне дупље (операције илеуса, хепатектомија, колектомије, операције на великим крвним судовима абдомена, операције након трауме абдомена, понављане интервенције)
- Пацијенти који захтеву промену положаја током анестезије (пронација, латерални декубитус, Тренделенбургов положај)
- Раније операције на плућима (сегментектомије, лобектомије, пулмектомије), хроничне обструктивне плућне болести, рестриктивни поремећаји плућне функције
- Операције које трају краће од 45 мин.

Критеријуми за искључење из студије:

- Из студије ће бити искључени пацијенти којима није изведен рекрутман маневар у планирана два времена
- Пацијенти који у току рекрутман маневра развију хемодинамску нестабилност (пад систолног крвног притиска за више од 20% у односу на базалне вредности или систолни крвни притисак $< 90 \text{ mmHg}$), брадикардију (пад срчане фреквенце за више од 20% у односу на базалне вредности или фреквенца $< 50/\text{мин.}$)
- Пацијенти код којих је у току извођења рекрутман маневра забележен пад сатурације ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$ дуже од > 1 минута), тада ће се прекинути извођење рекрутмана и пацијенти ће бити искључени из студије
- Пацијенти који постоперативно захтевају примену механичке вентилације плућа (због непредвиђеног тока оперативног захвата, крварења, повреде других органа у абдомену, дужине оперативног захвата, реверзије у отворену хируршку интервенцију, пацијенти који пре буђења захтевају хемодинамску стабилизацију)
- Такође ће бити искључени пацијенти за које постоперативно проценимо, на основу клиничких параметара, да су респираторно депримирано од опиоида (фреквенца дисања < 10 , пад сатурације $\leq 92\%$).
- Пацијенти који повуку информисани пристанак ће бити искључени из студије

2.4.4. Варијабле које се мере у студији:

Независне варијабле

Примарна независна (узрочна) варијабла: рекрутман маневар (присуство/одсуство), различити нивои рекрутман маневра

Секундарна независна (узрочна) варијабла: BMI (енг. Body mass index) – индекс телесне масе (kg/m^2) одређен преко телесне тежине (ТТ- kg) и телесне висине (ТВ - cm)

Зависне варијабле

Примарна зависна (исходишна) варијабла:

Статичка плућна комплијанса (Cstat)

Секундарне зависне (исходишне) варијабле:

Параметри респираторне механике: Ppeak, Pplat, Cdin, (вршни притисак, притисак платоа, динамичка комплијанса)

Параметри виталних функција: крвни притисак, систолни, дијастолни, средњи артеријски притисак, пулс, број респирација/минут.

Параметри оксигенације: SpO₂, GAAK (pH, PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂, A-a O₂ разлика, лактати, HCO₃, BE).

Лабораторијска анализе:

Комплетна крвна слика (KKS): хемоглобин (Hg), тромбоцити (Tr), леукоцити (Le).

Параметри метаболичких промена: Гликемија, аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), γ -глутамил трансфераза (γ -GT), лактат дехидрогеназа (LDH), укупни билирубини, уреа, креатинин.

Параметри хемостазе - aPTT, PT. Електролити -Na, K, Cl.

Процена бола (*Numerical rating scales* -NRS), скала бола

Облик подршке респираторној функцији након буђења: O₂ терапија и трајање терапије, примена лекова, потреба за реинтубацијом, смештај у ЈИЛ.

Потенцијално збуњујуће варијабле

Физички статус пацијента - ASA скор, пол (М/Ж), године, пратеће болести (посебно раније или садашње плућне болести) и актуелна терапија.

Антропометријска мерења - обим струка (cm), обим врата, однос струка и кукова.

Такође, дужина трајање хируршке интервенције (мин.) и пушачки статус (да/не).

2.4.5. Снага студије и величина узорка

Укупан узорак ће чинити најмање 72 испитаника који су испунили критеријуме за укључивање који су завршили студију. Величина узорка је рачуната у програму G*Power 3.1.9.7 на основу литературних података (*Bluth et al.* 2019) који се односе на очекиване вредности примарног исхода студије, а то је промена статичке комплијансе код гојазних пацијената. Овде је употребљена а priori анализа снаге за Студентов т – тест зависних мерења узимајући у обзир вероватноћу грешке $\alpha=0,05$, те $1-\beta$ вероватноћу грешке од 0,80 и средње до ниску величину ефекта ($d=0,32$; добијено на основу раније поменутих литературних података) стварна снага студије износи 80,3, а неопходни број испитаника је 72. Затим је урађена а priori анализа снаге за комбиновану анализу варијансе (mixed within-between

subjects ANOVA) користећи исте α , те $1-\beta$ вероватноће грешке и средње до ниску величину ефекта (парцијално $\eta^2 = 0,04$), а што је слично условима прве анализе снаге, стварна снага студије износи 80,7. Како је израчунати неопходни број испитаника у другој анализи снаге био мањи него у првој, одлучено је да број испитаника у групи нормално ухрањених буде исти као број испитаника у групи гојазних, а то је најмање 36, што чини укупан узорак од 72 испитаника.

2.4.6. Статистичка обрада података

За анализу примарних података користеће се дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза и методе за испитивање зависности. Провера нормалности расподеле података ће бити рађена помоћу Шапиро-Вилковог теста. Од дескриптивних статистичких метода користеће се мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана) и мере варијабилитета (стандардна девијација, стандардна грешка, интерквартилни распон и најмања и највећа вредност), узевши у обзир расподелу података. Атрибутивна обележја ће бити описана коришћењем процената и дистрибуције фреквенција. Од метода за тестирање статистичких хипотеза користеће се: хи-квадрат тест, Студентов Т-тест, Ман-Витни тест, одговарајућа анализа варијансе (АНОВА) или Краскал-Волис тест у зависности од расподеле података. За *post hoc* тестирање након анализе варијансе користеће се Таки или Бонферони тест, док ће се за *post hoc* тестирање након Краскал-Волис теста користити Ман-Витни тест. Од метода за анализирање зависности користеће се Пирсонов коефицијент корелације (Спирманов коефицијент као непараметријска алтернатива) или одговарајућа регресиона анализа. Статистичке хипотезе ће бити тестиране на нивоу статистичке значајности од 0,05. Статистичка анализа података ће се радити помоћу софтвера IBM SPSS Statistics верзија 26 као и MedCalc верзија 20.115.

2.5. Значај истраживања за развој науке

Најбоља стратегија вентилације плућа током опште анестезије још увек није позната. Употреба малих дисајних волумена у току анестезије је делом прихваћена у пракси, иако и даље постоје дилеме. Једна од дилема је да ли примена протективних волумена може допринети развоју ателектаза? Постоје и дилеме које су везане за примену позитивног притиска на крају експирујума (PEEP), а углавном се односе на висину PEEP-а која ће допринети хомогенизацији плућа и спречити развој ателектаза, као и о висини PEEP-а која ће нарушити хемодинамску стабилност пацијента. Примена рекрутман маневра у току анестезије није уобичајена, а ни сам метод извођења није стандардизован. Постоје дилеме које су везане за хемодинамске промене током примене рекрутман маневра и опречни резултати досадашњих истраживања.

Не постоји консензус стручњака о наведеним питањима на глобалном нивоу.

2.6. Образложење теме докторске дисертације и оригиналност идеје

Статичка комплијанса плућа (Cstat) се врло ретко мери у условима операционе сале. Показало се да је Cstat у корелацији са волуменом аерираних плућа и да је повезана са проценом исхода пацијената на механичкој вентилацији плућа.

Такође, рекрутман маневар је прихваћен као мера за побољшање респираторне механике и оксигенације код пацијената са ARDS-ом у ЈИЛ. Али, примена у операционој сали је ограничена.

Избором теме желимо да покажемо какав је утицај примене истог протокола вентилације и рекрутман маневра на Cstat у току анестезије, на две различите групе пацијената, предвиђених за лапароскопску операцију холецисте. Већина досадашњих клиничких истраживања која се бавила механиком дисања је упоређивала различите протоколе вентилације и њихов утицај на појаву постоперативних плућних компликација.

Интраоперативна примена малих волумена дисања, рекрутман маневра и РЕЕР-а може утицати на оптимизацију плућне функције повећањем статичке комплијансе и побољшањем гасне размене. Очекујемо да бисмо наведеним поступком смањили периоперативне и непосредне постоперативне плућне компликације и ризик од морбидитета и морталитета.

2.7. Кратка биографија и научно-истраживачки рад кандидата

1991 дипломирала на Медицинском факултету у Сарајеву, Универзитет у Сарајеву, БиХ.

2001 специјализирала на Војно-медицинској академији у Београду, РС.

Од 01.09.2002. ради као специјалиста анестезиологије са реаниматологијом на Клиници за анестезију, интензивну терапију и терапију бола Универзитетског клиничког центра Војводине (УКЦВ).

Бавила се анестезијом на различитим гранама хирургије. Активно учествовала у раду и лечењу пацијената у Јединици интензивног лечења УКЦВ, као заменик начелника ЈИЛ-а. Била активно ангажована у трансплантационом тиму УКЦВ као вођа једног анестезиолошког тима за трансплантацију јетре. Бавила се и постоперативним лечењем пацијената након трансплантације јетре и бубрега.

Од септембра 2012. до новембра 2020. године радила на Клиници за гинекологију и акушерство УКЦВ где је обављала посао Начелника одељења интензивног лечења нивоа III.

Од новембра 2020. године постављена на место Управник Клинике за анестезију, интензивну терапију и терапију бола УКЦВ, тај посао обавља и сада.

У марту месецу 2021. године добила звање примаријус.

Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације:

Кандидат, Нада Анђелић, је објавила 1 рад категорије M23 у целини као први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

1. **Andelic N**, Erdeljan S, Popović R, Božić T. Anaphylaxis on Graft Reperfusion during Ortotopic Liver Transplantation: A Case Study. *Srp Arh Celok Lek.* 2015; 143(7-8):467-470. **M23**

3. Предлог ментора

За ментора докторске дисертације предлаже се **доц. др Ненад Зорнић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу 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 доц. др Ненада Зорнића:

1. Stajic Z, Milicevic D, Kafedzic S, Aleksic A, Cerovic M, Tasic M, Andjelkovic Apostolovic M, Ignjatovic A, **Zornic N**, Obradovic G, Jovanovic V, Jagic N, Neskovic AN, Davidovic G. Predicting no-reflow phenomenon prior to primary percutaneous coronary intervention using a novel probability risk score derived from clinical and angiographic parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(3):759-770.
2. Stojadinovic IB, Ristic BM, Knezevic DR, Milenkovic ZS, Prodanovic NS, **Zornic NR**, Milosevic JB. The effect of tranexamic acid on the reduction of intraoperative and postoperative blood loss and thromboembolic risk in patients with hip fracture. *Open Med (Wars).* 2022;17(1):857-862.
3. Koricanac A, Tomic Lucic A, Veselinovic M, Bazic Sretenovic D, Bucic G, Azanjac A, Radmanovic O, Matovic M, Stanojevic M, Jurisic Skevin A, Simovic Markovic B, Pantic J, Arsenijevic N, Radosavljevic GD, Nikolic M, **Zornic N**, Nesic J, Muric N, Radmanovic B. Influence of antipsychotics on metabolic syndrome risk in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022;13:925757.

4. Zivkovic Zaric R, Zaric M, Canovic P, Jankovic S, Stojadinovic M, **Zornic N**, Nestic J, Spasic M, Jovanovic D, Jug M, Jakovljevic S, Pejcic A. Validation of the fear of COVID-19 scale in a central Balkan country - Serbia. *Front Public Health*. 2022;10:972668.
5. Rosic V, Tanaskovic I, Milosavljevic Z, Sazdanovic M, Rosic M, Jakovljevic V, Nikolic Turnic T, **Zornic N**, Nestic J, Aleksic A, Stankovic V. Function of S100 protein in coronary atherosclerosis. *Int J Morph* 2022; 40(3): 760-767.
6. Markovic SS, Jovanovic M, Gajovic N, Jurisevic M, Arsenijevic N, Jovanovic M, Jovanovic M, Mijailovic Z, Lukic S, **Zornic N**, Vukicevic V, Stojanovic J, Maric V, Jovic M, Jovanovic I. IL 33 Correlates With COVID-19 Severity, Radiographic and Clinical Finding. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:749569.
7. Kovacevic Z, Cvetkovic O, Janicijevic K, Janicijevic Petrovic M, Cvetkovic M, **Zornic N**. The clinical analysis of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Srp Arh Celok Lek*. 2021;149(5-6):282-287.
8. Markovic SS, Rakovic I, Petrovic S, Rodic DP, **Zornic N**, Jovicic BP. Generalised lymphadenopathy in a patient with fever of unknown origin as a differential diagnostic challenge - case report. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(5):1489-1492.
9. Matic S, Popovic S, Djurdjevic P, Todorovic D, Djordjevic N, Mijailovic Z, Sazdanovic P, Milovanovic D, Ruzic Zecevic D, Petrovic M, Sazdanovic M, **Zornic N**, Vukicevic V, Petrovic I, Matic S, Karic Vukicevic M, Baskic D. SARS-CoV-2 infection induces mixed M1/M2 phenotype in circulating monocytes and alterations in both dendritic cell and monocyte subsets. *PLoS One*. 2020;15(12):e0241097.
10. **Zornic N**, Milovanovic DR, Stojadinovic M, Radovanovic D, Davidovic G, Simovic S, Bukumiric Z, Janjic V, Marić N, Jevdjić J, Rosić V, Nešić J. Quality of life of the mechanically ventilated patients with communityacquired pneumonia. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(9):864-874.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Изборно подручје: Хирургија

Истраживање се односи на испитивање утицаја маневра регрутовања алвела на статичку плућну комплијансу ток лапароскопске операције холецисте. Предмет и циљ истраживања, као и постављене хипотезе и методолошки приступ су међусобно усклађени.

5. Научна област чланова комисије:

- 1. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
- 2. др Татјана Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
- 3. др Предраг Стевановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Наде Анђелић, Комисија закључује да кандидат испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија је јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Наде Анђелић под називом „Ефекат рекрутман маневра на статичку плућну комплијансу код пацијената у општој анестезији за лапароскопску холецистектомију“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

др **Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;



др **Татјана Вуловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;



др **Предраг Стевановић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, члан



У Крагујевцу, 11.12.2023. год.