

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ  
ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**1. Одлука Наставно – научног већа Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 26.03.2014. године, одлуком бр. 01-2798/3-19 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије“ кандидата мр сц. др Данијеле Јовановић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;
3. **Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан;
4. **Доц. др Татјана Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
5. **Доц. др Биљана Миличић**, доцент Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска информатика, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију мр сц. др Данијеле Јовановић и подноси Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Напредак анестезиологије и хирургије последњих деценија је условио да се фокус праћења клиничких постоперативних исхода исхода помера са конвенционалних параметара као што су учесталост хируршких и анестезиолошких компликација, морбидитет и морталитет 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 постоперативног 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) и тестови когнитивних функција (Мини ментал скор тест-ММСЕ).

С друге стране, хируршка интервенција је праћена значајним метаболичким и ендокриним променама, као и активацијом неколико биолошких каскада и то: цитокина, комплемента, метаболита арахидонске киселине, азот монооксида и променама у редокс систему. Постоји велико интересовање за патофизиолошку улогу ових компоненти и њихов утицај на клиничке исходе у постоперативном току али њихов прави значај у том смислу још увек није довољно познат. Данас се, такође, зна да на поменуте биолошке каскаде утичу врста хируршке интервенције и генетски фактори, а неколико студија показује да како инхалациони тако и интравенски анестетици могу значајно да мењају лучење цитокина и реактивних оксидативних врста.

Досадашњим студијама је показано да је у току и након абдоминалне хистеректомије промењено лучење неких проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина и да постоји повишен ниво појединих реактивних кисеоничних једињења. Показано је да аналгетици утичу на цитокински одговор, али нису спроведене студије које показују њихов утицај на стварање реактивних оксидативних врста. 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.

Предмет ове студије је било 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.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Pubmed“, „Scopus“, „SCIndeks“ и „Google Scholar“ помоћу основних кључних речи „postoperative“ „recovery“ „quality“ „gynecology“ „hysterectomy“, као и помоћних „cytokines“, „interleukins“ и „oxidative“, не наилази се на студије сличног дизајна и методолошког приступа. Постоје ретке публиковане студије које су испитивале утицај других фактора на квалитет опоравка код болесника подвргнутих абдоминалној хистеректомији. Додатно, неколико студија прати корелацију између употребе различитих аналгетика са квалитетом постоперативног опоравка. Међутим циљаних истраживања које су истраживале утицај цитокина и параметара оксидативног стреса који су коришћени у овој студији на квалитет опоравка као и међусобне њихове односе нема у поменутих изворима. На основу тога, Комисија константује да докторска дисертација кандидата мр сц. др Данијеле Јовановић, **„Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије“** представља резултат оригиналног научног рада на пољу истраживања квалитета постоперативног опоравка у овој популацији болесника као и утицају промена у имунском систему и променама у редокс систему на квалитет постоперативног опоравка.

### 2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А) 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 2010-2012 је била запослена на Медицинском факултету у Крагујевцу као сарадник у настави за ужу научну област Хирургија. Године 2012 у Јуниор пројекту Факултета медицинских наука у Крагујевцу под насловом „Анализа фактора удружених са постоперативним код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије“ главни је истраживач. У свакодневном раду користи рачунар, говори енглески језик.

#### Б) Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Мр сц. др Данијела Јовановић је, у својству аутора и коаутора, до сада објавила 4 научна рада у целини у међународним и домаћим часописима. Осим тога, аутор је или коаутор два рада, који су у презентовани на научно-стручним скуповима и публиковани форми сажетка и коаутор је у поглављу помоћног уџбеника за последиломске студије. Један рад је у целини публикован у међународном часопису који је индексиран на *SCI* листи а три рада у целини су публикована у домаћим часописима који су индексирани у међународним секундарним публикацијама, *Scopus* и *Index Copernicus*. Тиме је мр сц. др Данијела Јовановић испунила услов за одбрану докторске дисертације.

1. Zornic N, Jovanovic Radojevic D, Jankovic S, Djuric D, Varjadic M, Simic VD, Milovanovic DR. Monitoring of drug-associated electrolyte disturbances in a hospital. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009; 18(11): 1026-33. M22, 5 бодова.
2. Jovanović Radojević D, Živančević Simonović S, Malenković V, Miličić B, Milovanović D. Hormonski odgovor kod abdominalnih histerektomija. *Medicinski Časopis* 2009; 43(1): 1-13.
3. Jovičić U, Petrović N, Jovanović D, Milovanović D. Inkopatibilnost lekova. *PONS Medicinski Časopis* 2012; 9(1): 27-32. M53, 1 бод.
4. Đurić D, Mitrović M, Jovanović D, Jovanović Z, Pavlović I, Milovanović O, Sokolović T, Jevtović I. Komplijansa, adherenca, konkordanca i perzistenca u savremenoj farmakoterapiji. *Medicinski Časopis* 2012; 46(4): 205-213. M53, 1 бод.

## 2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се поклапају. Циљеви истраживања и методологија су идентични са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација мр сц. др Данијеле Јовановић, написана је на 126 странице и садржи следећа поглавља: увод, циљеве и хипотезе, болесници и методе, резултате, дискусију, закључке и литературу. Дисертација садржи 34 табеле и 28 слика, а поглавље литература садржи 265 цитираних библиографских јединица.

У поглављу „Увод“, аутор јасно, прецизно и свеобухватно износи досадашња сазнања и указује на актуелну проблематику из предметне области. Основна подпоглавља су квалитет опоравка, операција и имунски систем, операција и реактивна једињења и постоперативна аналгезија. Кроз даљу разраду ових тематских подцелина описују се основе имунског система, до сада позната улога цитокина и промена у периоперативном периоду, однос анестезије и имунског статуса, улога испитиваних цитокина у периоперативном периоду (интерферон-гама, интерлеукин 17, трансформишући фактор раста  $\beta$ , интерлеукин 10), стварање реактивних једињења у операцији, опис оштећења који реактивна једињења изазивају на ћелијама и ткивима, антиоксидативна одбрана, улога праћених параметара (супероксид дизмутаза, каталаза, редуковани глутатион, водоник пероксид, параметара липидне пероксидације) и улога аналгетика у постоперативном периоду (морфин, нестероидни антиинфламаторни лекови, парацетамол).

У поглављу „Циљеви и хипотезе“ посебно је истакнута основна хипотеза истраживања да различити модалитети периоперативне аналгезије различито утичу на интензитет и модалитет промене у цитокинском одговору и параметрима оксидативног стреса који се јавља у постоперативном периоду као и додатна да различити аналгетици различито утичу на интензитет и модалитет промене у параметрима оксидативног стреса и цитокинског опоравка и да интензитет и модалитет промене у цитокинском одговору и параметрима оксидативног стреса утичу на клинички опоравак.

Материјал и методе рада, подударни су са наведеним у пријави дисертације и приказани су на одговарајући начин и веома прецизно. Дати су описи врсте студије, студијске популације, начина узорковање студијске популације, детаљан план и студијске процедуре (поступак прикупљања узорка крви, прикупљање других релевантних података), детаљан опис варијабли истраживања који су сврстани у параметре клиничког исхода, параметре оксидативног стреса и концентрације цитокина у серуму, опис други фактора ризика, етички и организациони аспекти студије и статистичка анализа која је подељена на опис прорачуна величине студијског узорка и статистичку обраду података. Студија је дизајнирана као интервентно, контролисано, нетерапијско, отворено, нерандомизовано и проспективно истраживање. У истраживање је била укључена кохорта болесница са некомпликованим бенигним обољењима утеруса а које су подвргнуте елективној абдоминалној хистеректомији у Клиничком центру „Крагујевац“ у Крагујевцу, са одговарајућим укључујућим а без искључујућих критеријума. Праћење испитаница је вршено на визитама, пре операције, као и 3, 24, 48 и 72 сата после операције. На визитама су узимани узорци крви из којих су одређивани параметри оксидативног стреса и концентрације цитокина а такође праћени клинички исходи и идентификоване друге варијабле од интереса. При томе, дат је детаљан опис лабораторијских метода коришћених у истраживању, као и инструмената клиничке процене предметних исхода од којих је најважнији био QoR40 скала, претходно добро валидиран у сличним студијама.

Резултати истраживања систематично су приказани и добро документовани укључујући и приказе путем значајног броја релевантних и прегледних табела и слика (графикана). Текст је систематизован у 5 потпоглавља: карактеристике студијске популације, квалитет постоперативног опоравка, цитокини, параметри оксидативног стреса и повезаност параметара оксидативног стреса и цитокина. Врло детаљно су описане промене Вредности укупног скорa и појединачних домена QR-40 инструмента током визита као и промене појединачних домена: удобност, емотивно стање, физичка независност, домен подршка, удобност-1, емоционално стање-1, подршка-1 и бол. Описан је и тренд промене укупног скорa и скорова појединачних, поменутих домена квалитета опоравка као и анализа утицај аналгетика на квалитет постоперативног опоравка. Опис резултата за сваки од цитокина и параметара оксидативног стреса је дат систематски, према логичким целинама. Прво су дате апсолутне вредности варијабли по визитама затим тренд вредности њихове промене у односу на преоперативне вредности, значајност повезаности са варијаблом постоперативног опоравка и тестирање значајности међусобе повезаности на визитама, како унутар групе цитокина и параметара оксидативног стреса, тако и између њих. Посебно је идентификована корелација односно утицај врсте примењених аналгетика и одговарајућих клиничких и социодемографских варијабли. Код установљене статистичке значајности у међусобној повезаности (корелација) и разлика у променама током визита дати су детаљни текстуални, табеларни и графички описи.

У поглављу „Дискусија“ анализирани су добијени резултати и поређени са сличним истраживањима из ове области. Текст је подељен у три основна поглавља: квалитет опоравка, цитокини и параметри оксидативног стреса. Дискусија је врло темељно анализирао познате чињенице и успостављена је логична, патофизиолошка веза између опсервираних догађаја, за сваки од релевантних исхода и параметара. Сходно значајности добијених резултата посебна пажња је посвећена улози интерферона гама, интерлеукина 17, трансформишућег фактора раста бета, интерлеукина 10, водоник пероксида, продуктима оксидативног оштећења тј. малондиалдехида (ТБАРС) и глутатиону. Сложеност патофизиолошких догађања је условила широку заступљеност врло разноврсних литературних извора. Коментари добијених резултата, у светлу досадашњих сазнања, су јасни, логично разматрани кроз аналитичко-синтетички приступ тако да текст дискусије чини прегледним и разумљивим.

Литература је потпуно адекватна по обиму и садржини. Наведене су најзначајније студије у овој области, у међународним оквирима, како оригинални радови тако и прегледни чланци.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом „**Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије**“ кандидата мр сц. др Данијеле Јовановић представља резултат оригиналног истраживања у области истраживања квалитета опоравка. Детаљна симултана анализа односа истраживаних цитокина, реактивних једињења и параметра квалитета опоравка у испитиваној популацији болесника је изразита новина што чини резултате студије научно још вреднијим. По начину, обиму и квалитету израде студија у потпуности одговарао пријављеној и одобреној теми.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Квалитет постоперативног опоравка код болесница подвргнутих абдоминалној хистеректомији опада на максималним падом од око четвртине у односу на почетну вредносту првог постоперативног дана, да би се трећег постоперативног дана вратио на преоперативни ниво.
2. Болеснице које су примале кетопрофен имај мањи пад квалитета постоперативног опоравка првог постоперативног дана.
3. Између квалитета постоперативног опоравка и промена концентрација цитокина и параметара оксидативног стреса и антиоксидативне одбране нема значајне повезаности.
4. Концентрације сва четири испитивана цитокина значајно флукутирају током студије при чему постоје разлике у временском профилу и тренду појединачних цитокина.
5. Концентрације проинфламаторног цитокина, интерферона-гама, након пораста у почетним студијским периодима опадају на ниже вредности од преоперативних на самом крају студије.
6. Концентрације другог проинфламаторног цитокина, интерлеукина-17, за разлику од интерферона-гама, показују преовлађујући пад у постоперативном периоду да би се на самом крају студије вратиле на преоперативне вредности.
7. Концентрације антиинфламаторног цитокина, интерлеукина-10, опадају током студије, уз велику интериндивидуалну варијабилност, при чему су вредности на крају студије упоредиве са преоперативним нивоом.
8. Концентрације другог антиинфламаторног цитокина, трансформишућег фактора раста-бета, благо али прогресивно опадају током студије без значајних флукуација.
9. Између промена концентрација интерлеукина-10 и интерферона-гама постоји позитивна корелација.
10. Вредности параметара оксидативног стреса и антиоксидативне одбране се изратито мењају само код водоник пероксида.
11. Вредности водоник пероксида се прво смањују, најниже се три сата после операције наког чега долази до пораста тако да су на крају студије сличне преоперативном нивоу.
12. Параметар липидне пероксидације, малондиалдехид (реактивне супстанце тиобарбитурне киселине), се значајно мења само у подгрупи болесница које су примале парацетамол.
13. Постоји обрнута корелација између вредности водоник пероксида и параметра липидне пероксидације.
14. Промене концентрације цитокина и вредности параметара оксидативног стреса нису у значајној повезаности.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Ова докторска дисертација је пружили детаљна сазнања о утицају различитих аналгетика примењених у постоперативног периоду на интензитет промена у цитокинском одговору као и параметрима оксидативног стреса који се дешавају после абдоминалне хистеректомије. Такође дат је детаљни увид у утицај различитих фактора (клиничких карактеристика болесница, аналгетика, цитокина, реактивних оксидоредукционих врста) на квалитет и брзину постоперативног опоравка. На тај начин, резултати пружају могућност примене у свакодневной анестезиолошкој пракси оних модалитета периоперативне аналгезије који су повољнији за брзину и квалитет

постоперативног опоравка и шире темеље теоријског сазнања за планирање даљих, циљаних истраживања у овој области.

## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Део резултата истраживања је у припреми за штампу и биће презентован у форми научних радова као оригинално истраживање у часописима од међународног значаја.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске кандидата мр сц. др Данијеле Јовановић под називом „**Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије**“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизној методологији и да је спроведено на одговарајући, јасан и прецизан начин. Добијени резултати су прегледни, јасни, добро продискутивани и дају значајан допринос проучавању квалитета постоперативног опоравка у овој популацији болесница и утицај релеватних фактора.

Комисија сматра да ова докторска дисертација, кандидата кандидата мр сц. др Данијеле Јовановић, урађена под менторством проф. др Драгана Миловановића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја у бољем разумевању тока и међусобних односа квалитета опоравка и придружених патофизиолошких догађања болесница подвргнутим елективној абдоминалној хистеректомији у периоду непосредно после операције.

На основу свега изложеног Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати завршену докторску дисертације кандидата мр сц. др Данијеле Јовановић под називом „**Анализа фактора удружених са постоперативним опоравком код болесника после елективне абдоминалне хистеректомије**“ и одобри њену јавну одбрану.

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

**Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;

---

**Проф. др Владимир Јаковљевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија, члан;

---

**Доц. др Иван Јовановић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Микробиологија и имунологија и Основи онкологије, члан;

---

**Доц. др Татјана Вуловић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;

---

**Доц. др Биљана Миличић**, доцент Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска информатика, члан.

---

Крагујевац, 14.04.2014. године