

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Служба	Број	1-9.10.-2020	Медицина
05	8153		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу о формирању комисије за оцену и одбрану завршене докторске дисертације

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 09.09.2020. године, одлуком број IV-03-594/23, формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Александре Вукотић, под називом **„Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“** 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 Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан
3. Проф. др Предраг Стевановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Хирургија са анестезиологијом, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Александре Вукотић и подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидата Александре Вукотић под насловом „Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“ урађена под менторством проф. др Јасне Јевђић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија представља оригиналну студију која се бави испитивањем хемодинамских ефеката примењених симпатикомиметика код планираног царског реза у спиналној анестезији.

Основни циљ ове студије био је да се утврди ефикасност и безбедност примене конгинуиране инфузије симпатикомиметика ефедринa и фенилефрина у превенцији хемодинамских поремећаја код царског реза у спиналној анестезији.

Током спиналне анестезије за време царског реза може доћи до хипотензије, која се јавља у више од 80% случајева услед блокаде симпатичких влакана у области захваћеној анестезијом, што доводи до значајних промена у вредности хемодинамских параметара као што су: прилив крви у срце (*preload*), ударни волумен срца (*stroke volume, SV*), минутни волумен срца (*cardiac output, CO*), срчана фреквенца (*heart rate, HR*) и системски васкуларни отпор (*systemic vascular resistance, SVR*). Акутна хипотензија може довести до хипоперфузије органа породиље и постељице што се неповољно одражава на утероплацентарни крвоток и на сам фетус. Услед смањења моздане перфузије и оксигенације може доћи до пролазне исхемије и активације центра за повраћање, тако да је хипотензија неретко праћена разним неуролошким проблемима, вртоглавицом, мучнином и повраћањем. Пад минутног волумена срца доводи до смањења испоруке кисеоника ткивима (*oxygen delivery, DO₂*), односно до појаве кисеоничног дуга што може бити разлог бројним компликацијама током анестезије. Зато се спроводе мере хемодинамске оптимизације применом течности и симпатикомиметика, како би се одржала хемодинамска стабилност породиље и тиме спречио негативан утицај хипотензије и последичне хипоперфузије на фетус током царског реза .

Најчешће коришћени симпатикомиметици током царског реза у спиналној анестезији су ефедрин и фенилефрин. Не постоји у стручној литератури усвојен протокол давања наведених лекова. Велика је разноврсност примењених доза и начина давања, те ово поље истраживања и даље представља велики изазов за анестезиологе.

Резултати ове студије су показали да су примењени протоколи инфузија оба симпатикомиметика, ефедрина и фенилефрина били ефикасни у одржавању хемодинамске равнотеже код планираног царског реза у спиналној анестезији.

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

Прегледом литературе прикупљене претраживањем биомедицинских база података „SCIndex“, „Scopus“, „PubMed“, „Medline“ и „CoBSON“, помоћу следећих кључних речи: „cesarean section“, „spinal anesthesia“, „ephedrine“, „phenylephrine“, „hemodynamic changes“, „continual non-invasive monitoring“, нису пронађене студије аналогног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Александре Вукотић под називом: „Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Кратка биографија кандидата

Александра Вукотић рођена је 29.11.1968. год. у Приштини. Медицински факултет Универзитета у Нишу је завршила 1993. год. Специјалистички испит из анестезиологије и реаниматологије је положила 1999. год на Војно-медицинској академији са одличним успехом. Од 2009. год. је запослена у КБЦ “Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд на Клиници за анестезиологију, реаниматологију и интензивну терапију. Од 1994. до 2000. је радила на Клиници за ОРЛ-КБЦ Приштина, у Служби за анестезиологију и реаниматологију. Од 2000 до 2009. године је била у радном односу у КЦ Крагујевац-Центар за анестезиологију и интензивну терапију.

2008. године је уписала трећу годину Академских докторских студија на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, из области клиничке и експерименталне хирургије. Претходно је положила усмени магистарски испит на последипломским магистарским студијама које је уписала на Медицинском факултету у Приштини. Усмени испит на докторским студијама је положила 2013. године.

У оквиру научно истраживачке активности учествовала је на бројним међународним скуповима и едукацијама из области анестезиологије, реаниматологије и интензивног лечења. Члан је СЛД, ЛК, Европског удружења анестезиолога (ESA).

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

1. **Vukotić DA**, David G, Jevđić DJ, Vukotić RM, Petrović N, Stevanović P. Comparison of efficacy and safety of preemptive infusion protocols of ephedrine and phenylephrine – prevention of hypotension and effects on hemodynamic parameters during spinal anesthesia for caesarean section. *Srp Arh Celok Lek.* 2020;148(3-4):173-9. **M23**

2. **Vukotić DA**, Vukotić RM. Epidural anesthesia for caesarean section in a patient with risk of malignant hyperthermia. *Ser J Exp Clin Res.* 2018;19(4):393-8. **M51**

3. Vukotić M, **Vukotić A**, Baščarević Z, Videnović N. Peripheral nerve block versus spinal anesthesia for total knee replacement in elderly patients. *Ser J Exp Clin Res.* 2020; DOI: 10.2478/sjecr-2020-0002. **M51**

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

Сprovedено истраживање је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације, циљеви и примењена методологија истраживања су у складу са пријављеном и одобреном темом докторске дисертације.

Докторска дисертација кандидата Александре Вукотић написана је на 83 стране, садржи 20 табела, 15 графикана, 6 слика и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и

Литература. У поглављу Литература адекватно је цитирано 150 библиографских јединица из домаћих и страних научних публикација.

У уводном делу кандидат је цитирајући релевантну литературу, на јасан и прецизан начин објаснио хемодинамске промене које се дешавају током спиналне анестезије за планирани царски рез, описао специфичности спиналне анестезије код царског реза, као и њен утицај на органске системе. Такође, описао је физиолошке промене које се дешавају у трудноћи, са акцентом на хемодинамске промене, навео дефиницију и индикације за планирани царски рез, описао коришћене симпатикомиметике, као и коришћени континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг и интермитентни, осцилометријски хемодинамски монитор.

Циљеви истраживања и хипотезе студије су у складу са онима у пријављеној и одобреној теми докторске дисертације. Кандидат је потом детаљно описао методологију извођења истраживања, а материјал и методе рада су јасно и прецизно написани и поклапају се са подацима изнетим у пријави тезе. Студија је дизајнирана као клиничка, проспективна, рандомизована. Рађена је у КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд, на Клиници за анестезиологију, реаниматологију и интензивну терапију. Одлука етичког одбора КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ Београд бр. 01-5293/23. Студија је обухватила 76 пацијенткиња које су биле подељене у две групе од по 38. Прва група (Ф) је добијала фенилефрин у инфузији у дози од 25µg/min, са почетком 2 минута пре добијања спиналне анестезије. Болус доза фенилефрина је била 50µg iv. Друга група је добијала инфузију ефедрин (Е) у дози од 5mg/min, након добијања спиналне анестезије. Болус доза ефедрин је била 5mg iv. Код свих пацијенткиња је истовремено коришћен неинвазивни, интермитентни, осцилометријски монитор Dash 4000 који је континуирано показивао EKG, SatO₂, срчану фреквенцу, а артеријски притисак је мерио циклично на 3 минута, као и континуирани, неинвазивни хемодинамски монитор LiDCO Rapid CNAP, који је континуирано мерио артеријски притисак, срчану фреквенцу, минутни волумен срца, ударни волумен срца, системски васкуларни отпор. Осим хемодинамских параметара анализирани су гасне анализе из умбиликалне вене. Анализирани су Argar scor у 1. и 5. минути. Праћена је висина моторног и сензорног блока, као и нежељене појаве. Мерено је време од давања спиналне ињекције до засецања коже, од инцизије утеруса до вађења бебе, од давања спиналне анестезије до вађења бебе, као и укупно трајање операције. Такође праћено је задовољство пацијенткиња након операције.

Резултати истраживања су приказани систематично и јасно кроз одговарајући број табела(17) и графикана(15).

У поглављу „ Дискусија“ детаљно су дискутовани резултати истраживања тако што су образложене све промене хемодинамских параметара. Кроз добијене резултате је истакнут значај коришћења континуираног, неинвазивног хемодинамског мониторинга. Такође дискутовани су резултати утицаја изабраних симпатикомиметика на утероплацентарну циркулацију и исход новорођенчета. Образложена је интраоперативна примена одређених лекова, појава нежељених догађаја, као и задовољство пацијенткиња након операције. Добијени резултати су упоређивани са доступним савременим стручним подацима из ове области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Александре Вукотић под називом „Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

1. Резултати истраживања су показали да код пацијенткиња које су добијале инфузију ефедрина по предвиђеном протоколу (Е група), током царског реза, просечне вредности систолног артеријског притиска и срчане фреквенце нису се значајно промениле у односу на базалне вредности. Истовремено, значајно су се смањиле просечне вредности дијастолног и средњег артеријског притиска и системског васкуларног отпора, док су се просечне вредности минутног и ударног волумена срца значајно повећале у односу на почетне вредности.

2. Резултати истраживања су показали да код пацијенткиња које су добијале инфузију фенилефрина (Ф група), просечна вредност системског васкуларног отпора није се значајно променила у односу на почетну вредност. Истовремено, значајно су се смањиле просечне вредности систолног, средњег и дијастолног артеријског притиска и срчане фреквенце, док су се просечне вредности минутног волумена срца и ударног волумена срца значајно повећале у односу на базалну вредност.

3. У докторској дисертацији је показано да током инфузије упоређиваних симпатикомиметика просечне вредности систолног, дијастолног и средњег артеријског

притиска, минутног волумена срца, ударног волумена срца и срчане фреквенције значајно су веће, док је просечна вредност системског васкуларог отпора значајно нижа у Е групи у поређењу са Ф групом .

4. Просечне минутне вредности систолног артеријског притиска код обе групе пацијенткиња су се кретале у препорученом опсегу +/-20% од базалних вредности.

5. Континуирани, неинвазивни, хемодинамски СНАР монитор је детектовано значајно већи број хипотензивних пацијенткиња у обе испитиване групе у односу на интермитентни, неинвазивни, хемодинамски NIBP монитор.

6. Континуирани, неинвазивни, хемодинамски СНАР монитор је детектовано значајно већи број хипотензивних епизода у обе испитиване групе у односу на интермитентни, неинвазивни, NIBP монитор. Већина хипотензивних епизода се десила у периоду до порођаја у обе испитиване групе и без обзира на врсту мониторинга.

7. Апгар скор се није разликовао у 1. и 5. минути након порођаја између Е и Ф групе пацијенткиња. Ниједно новорођенче није имало Апгар скор испод 8 у било ком од два термина, у било којој од група.

8. Просечне вредности гасних анализа умбиликалне венске крви рН, PO₂, PCO₂ и BE се нису значајно разликовале између Е и Ф групе.

9. Просечне вредности рН крви умбиликалне вене су биле значајно ниже код хипотензивних пацијенткиња у односу на нормотензивне, без обзира на коришћени СНАР или NIBP монитор у детекцији хипотензије и у Е и у Ф групи.

10. Примећена је негативна корелација између броја детектованих хипотензивних епизода и просечне вредност рН умбиликалне крви.

11. Болус дозе ефедрина, односно фенилефрина пацијенткиње су добијале у значајно већем броју у периоду до рођења бебе, него у периоду након тога.

12. Инциденца појаве нежељених ефеката, углавном у виду мучнине и/или повраћања била је већа у Е групи, ипак није доказано да је то и статистички значајна разлика у односу на групу Ф. Већина пацијенткиња у Е групи је имала мучнину у периоду до рађања бебе, а у Ф групи након рођања бебе.

13. Метоклопрамид је у групи Е ординан у већем броју случајева пре рођења бебе, а у Ф групи у периоду након рођења бебе.

14. Резултати истраживања су показали да је значајно већи број пацијенткиња у Ф групи добило атропин у односу на Е групу и то чешће у периоду до рођења бебе.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригинални и веома значајан допринос бољем разумевању хемодинамских промена које се дешавају употребом симпатикомиметика код планираног царског реза у спиналној анестезији. Континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг се у породилству користи у последњој деценији, али не рутински, те је и мали број стручних радова у којима су праћене промене минутног волумена срца, ударног волумена срца, системског васкуларног отпора и њихова повезаност са спиналном анестезијом и симпатикомиметцима. С обзиром да су резултати овог истраживања показали да су примењени протоколи ефедрина и фенилефрина обезбедили хемодинамску стабилност пацијенткиња и добар исход новорођенчади то може бити први корак на путу дефинисања протокола употребе ових симпатикомиметика код планираног царског реза у спиналној анестезији.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су у међународном часопису категорије M23.

Vukotić DA, David G , Jevđić DJ, Vukotić RM, Petrović N, Stevanović P. Comparison of efficacy and safety of preemptive infusion protocols of ephedrine and phenylephrine – prevention of hypotension and effects on hemodynamic parameters during spinal anesthesia for caesarean section. *Srp Arh Celok Lek.* 2020;148(3-4):173-9. **M23**

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Александре Вукотић под насловом: „Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“ на основу свега наведеног сматра да је истраживање адекватно и прецизно сроведено, као и да је засновано на савременим сазнањима и адекватно осмишљеној методологији. Добијени резултати су јасни, прегледни, адекватно продискутовани.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Александре Вукотић, урађена под менторством проф. др Јасне Јевђић, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, представља оригиналну студију која се бави испитивањем хемодинамских ефеката примењених симпатикомиметика код планираног царског реза у спиналној анестезији. Резултати овог истраживања доприносе разумевању хемодинамских промена насталих коришћењем симпатикомиметика код планираног царског реза у синалној анестезији.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом: „Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“ кандидата Александре Вукотић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

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


Prof. dr
Mirjana Varjacić
ginekolog / akusjer

2. Проф. др Берислав Векић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан


Prof. Dr sci med.
Берислав Векић
спец. опште хирургије
30013330

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


Prof. dr sci med.
Предраг Стевановић
анистезиологије са реаниматологијом
субспец. медицинске сала
207004