

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 18.03.2024. godine, broj 19/XXII-3/3-SS imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„Efekti primene perifernih nervnih blokova kolena na postoperativnu kontrolu bola i funkcionalne rezultate nakon ugradnje totalne proteze kolena”**

kandidata dr Svetlane Srećković, zaposlene u Centru za anesteziologiju i reanimatologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, kao lekar specijalista anesteziologije i reanimatologije. Mentor je prof. dr Marko Kadija i prof. dr Nebojša Lađević.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Goran Tulić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Ivan Palibrk, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Radmilo Janković, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

## IZVEŠTAJ

### A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Svetlane Srećković napisana je na 106 strana i podeljena na sledeća poglavlja: uvod, cilj istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 22 grafikona, 21 tabela i 33 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji.

U **uvodu** je opisana anatomija zgloba kolena, tipovi artroplastika kolena, indikacije za njihovu ugradnju kao i komplikacije koje prate ovu hirurgiju. Jasno je opisana patofiziologija nastanka akutnog postoperativnog bola, procena njegovog inteziteta kao i dostupni terapijski modaliteti lečenja. Kao jedan od terapijskih modaliteta u okviru multimodalnog koncepta analgezije, opisani su tipovi perifernih nervnih blokova koji se koriste u ovoj hirurgiji, kao i priprema za njihovo izvođenje, neophodna oprema i tehnike. Deo uvoda odnosi se na tipove lokalnih anestetika, mehanizam njihovog delovanja, lokalnu i sistemsku toksičnost i načine lečenja. Pored ovoga, opisan je i mehanizam nastanka, karakteristike, faktori rizika kao i prevencija hroničnog posthirurškog bola (eng. Chronic post-surgical pain-CPSP).

**Ciljevi rada** su precizno definisani i uključivali su procenu postoperativne analgetske efikasnosti primenjenih perifernih nervnih blokova nakon ugradnje totalne proteze kolena. Takođe procenu postoperativne jačine bola u periodu mirovanja i tokom obavljanja aktivnosti, ispitivanje efikasnosti primenjene kombinacije blokova na prevenciju pojave hroničnog bola i ispitivanje funkcionalnog statusa bolesnika dve godine nakon operativnog lečenja.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeno je da je istraživanje rađeno na Klinici za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Istraživanje je bilo odobreno od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Beogradu i sprovedeno u skladu sa etičkim principima i smernicama. Definisani su kriterijumi za ulazak pacijenta u studiju, za obe grupe pacijenata, kao i kriterijumi za isključivanje. U istraživanje su uključeni

bolesnici sa potpunom medicinskom dokumentacijom vezanom za istraživanje, koji su podeljeni u dve grupe u zavisnosti od toga da li su u postoperativnom periodu dobili kombinaciju dva periferna nervna bloka. Kod svih bolesnika uključenih u istraživanje zabeleženi su preoperativno demografski podaci (pol, starost, indeks telesne mase), komorbiditeti, preoperativno prisustvo i intenzitet bola u operativnom regionu ili nekom drugom delu tela. Precizno je naveden operativni i postoperativni protkol za sve bolesnike. Intenzitet bola određivan je korišćenjem Numeričke skale ocenjivanja (eng. Numerical Rating Scale - NRS). Detaljno je opisana metodologija određivanja rezultata. Svi upitnici koji su korišćeni u studiji su detaljno opisani, a pojašnjen je i način skorovanja.

U poglavlju **Rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

**Diskusija** je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

**Zaključci** sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 204 reference.

## **B) Provera originalnosti doktorske disertacije**

Vrednost Similarity indexa dobijenu proverom originalnosti doktorske disertacije, odnosno utvrđen procenat podudarnosti, korišćenjem programa iThenticate za doktorsku disertaciju dr Svetlane Srećković iznosila je 7%. Provera podudarnosti je urađena na dan 18 januara 2024. godine. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu”, broj 204/18).

### **C) Kratak opis postignutih rezultata**

Ovo istraživanje je pokazalo da kombinacijom bloka aduktor kanala (ACB) i IPACK bloka (eng. Infiltration in the space between the Popliteal Artery and the Capsule of posterior Knee) posle totalne artroplastike kolena obezbeđuje se adekvatna analgezija tokom mirovanja u prvih 24h postoperativno. Tako je u grupi sa blokom 91.46% bolesnika imalo bol tokom mirovanja prosečnog intenziteta 1.5, a u kontrolnoj grupi nije bilo bolesnika bez bola i prosečan intenzitet bio je 3.

Kombinacijom ACB i IPACK bloka obezbeđena je adekvatna analgezija tokom obavljanja fizičke aktivnosti. Prilikom fleksije stopala 56 (68.3%) bolesnika u grupi sa blokom je osetilo bol prosečnog intenziteta 1.55, a u kontrolnoj njih 80 (95.2%) je imalo bol prosečnog intenziteta 3.75. Tako su svi bolesnici u grupi sa blokom mogli da podignu operisanu nogu u punoj ekstenziji i zadrže 10 sekundi. U kontrolnoj grupi samo osam bolesnika je izvelo ovu aktivnost pri čemu je intenzitet bola bio 8.62.

Takođe kombinacijom ACB i IPACK bloka značajno se doprinelo smanjenju potrošnje opioida. Razlika između grupa postojala je u broju bolesnika kojima je bio potreban opioidni analgetik i u primenjenoj dozi. 23.17% bolesnika u grupi sa blokom koristilo je opioidni analgetik u prosečnoj dozi od 9.74 mg, dok je u kontrolnoj grupi svima bio neophodan u prosečnoj dozi od 30.63 mg. Od 24h - 48h postoperativno u grupi sa blokom opioidni analgetik je koristilo 15.85% u prosečnoj dozi od 11.62 mg a u kontrolnoj 48.81% u dozi od 13.9 mg.

Funkcionalni oporavak bolesnika procenjivan je određivanjem vrednosti funkcionalnih testova, KOOS-a i njegovih podskala, kao i FJS-a koje su značajno bile više kod bolesnika koji su u postoperativnom periodu dobili kombinaciju perifernih blokova.

Ovakav vid postoperativne analgezije doprineo je smanjenju postoperativnih komplikacija kao što su mučnina i pospanost. Mučninu nije imao nijedan bolesnik u grupi sa blokom, dok je 28.6% bolesnika imalo u kontrolnoj grupi. Pospanost je bila prisutna kod 5% u grupi sa blokom i kod 58.33% bolesnika u kontrolnoj grupi.

Primena ACB i IPACK bloka uticala je na smanjenje incidence hroničnog posthirurškog bola. U kontrolnoj grupi 20.24% bolesnika i 6.1% u grupi sa blokom imalo je CPSP dve godine posle artroplastike kolena.

Bolesnici sa CPSP imali su veći intenzitet bola ne samo tokom mirovanja već i obavljanja fizičke aktivnosti, značajnu veću potrošnju opioidnih analgetika i niži skor funkcionalnih testova.

Kao faktori od značaja za prisustvo CPSP-a dve godine posle artroplastike kolena identifikovani su: preoperativni intenzitet bola, bol pri mirovanju i tokom aktivnosti, kao i potrošnja opioidnih analgetika u prva 24h postoperativno; kao i KOOS sa podskalama posle šest i dvanaest meseci od artroplastike kolena.

Granične vrednosti ispitivanih faktora za prisustvo CPSP-a dve godine posle artroplastike kolena bili su: intenzitet preoperativnog bola veći od 5.5, bol pri mirovanju 2.35, bol pri punoj fleksiji kolena i stopala intenziteta većeg od 2.5 kao i potrošnja opioidnih analgetika veća od 8 mg i vrednosti KOOS-a šest meseci posle operacije od 78% i dvanaest meseci od 80.5%.

#### **D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Istraživanje ove doktorske disertacije i njeni rezultati ukazuju na promene globalnog trenda povećanja broja bolesnika za ugradnju veštačkih zglobova, pre svega artroplastike kolena uzimajući u obzir faktore rizika kao što su starost, ženski pol, gojaznost, genetsku predispoziciju i velike povrede zglobova (Katz JN i sar. 2021.). Takođe u ovom istraživanju prosečna starost cele grupe ispitanika je bila 68 godina, od kojih je 68% osoba ženskog pola sa bolom u kolenu prosečnog intenziteta 6.

Preporukom međunarodnog konsenzusa o ishodima vezanim za anesteziju posle hirurgije (eng. *The International Consensus on Anesthesia - Related Outcomes after Surgery*) objavljenim 2019 .godine, neuroaksijalna anestezija se preporučuje nakon artroplastike kolena ( Memtsoudis SG i sar. 2019.). Implementacija ovih preporuka predstavljala je značajnu promenu u svakodnevnoj praksi za mnoge anesteziologe, pokazujući da je neuroaksijalna

anestezija i dalje nedovoljno iskorišćena (Liu J i sar, 2019.). Pokazano je da je neuroaksijalna anestezija povezana sa manje komplikacija ili bez razlike u komplikacijama nakon artroplastika kolena. Postojao je niži rizik za nastanak tromboembolijskih komplikacija i potrebe za transfuzijom krvi, kao i nastankom infekcija, kao i niži rizik za nastanak akutne bubrežne i respiratorne insuficijencije, manjim brojem prijema u jednicu intenzivnog lečenja kao i stope ponovnih prijema i kraćeg trajanja bolničkog lečenja. Međutim značajne razlike između ova dva tipa anestezije nisu pokazane kada je u pitanju smrtni ishod, moždani udar ili druge komplikacije CNS-a, kao i kardiološke i gastrointestinalne komplikacije (Memtsoudis SG i sar, 2019.). Dodatni faktori koji mogu uticati na ishod su i upotreba proceduralne sedacije i njena dubina. Odbijanje bolesnika, koagulopatija ali i postojanje komorbiditeta predstavljaju razloge izbora opšte anestezije (Memtsoudis SG i sar, 2019.). Tip anestezije treba da bude u skladu sa zahtevom bolesnika, individualno prilagođen, uzimajući u obzir komorbiditete i stepen njihove optimizacije (Golaz R i sar. 2021, Osinski T i sar, 2019.). U ovom istraživanju 66% ispitanika je dobilo spinalnu anesteziju, a 34% opštu anesteziju. Visok procenat izbora opšte anestezije je objašnjen ne samo odbijanjem bolesnika već i postojanjem komorbiditeta, 48% je bilo ASA statusa III.

Rezultati ove doktorske disertacije su pokazali da kombinacijom ACB i IPACK bloka je obezbeđena adekvatna postoperativna analgezija tokom mirovanja i obavljanja fizičke aktivnosti. Ovi nalazi u skladu su sa meta-analizom Guo J. i sar. (2022.) koja je uključivala 14 randomizovanih kliničkih studija, i pokazali su da kombinacija ACB i IPACK bloka obezbeđuje: niži intenzitet bola i tokom mirovanja i fizičke aktivnosti u neposrednom postoperativnom periodu bez uticaja na motornu snagu kvadricepsa; smanjuje ukupnu potrošnju opioida kao i dužinu bolničkog lečenja. Takođe, Et i sar. (2022.) u randomizovanom istraživanju poredili su efikasnost tri analgetska režima: samo ACB, ACB + IPACK i LIA + ACB. Pokazali su da se dodavanjem IPACK bloka ACB-u postiže poboljšanje postoperativne analgezije, smanjuje potrošnja opioida, poboljšava funkcionalnost i smanjuje dužina boravka u bolnici.

Iako ugradnja totalne proteze kolena znatno poboljšava prognozu bolesnika, omogućavajući oslobađanje od bola i obezbeđujući ponovno uspostavljanje funkcionalnosti

zgloba kolena, kod 10-20% bolesnika postoji CPSP umerenog do jakog intenziteta (Tang S. i sar. 2023.). CPSP predstavlja ogroman klinički izazov sa velikim ekonomskim ali i zdravstvenim posledicama i za bolesnike i za društvo (Laigaard J. i sar. 2022.). Kod bolesnika sa visokim rizikom od CPSP-a, sa anksioznošću ili depresijom, predlaže se i odustajanje od hirurškog lečenja koje je teško izvodljivo u kliničkoj praksi usled nedostatka alternativnih tretmana lečenja. Takođe, izbegavanje oštećenja kolateralnog tkiva tokom same hirurgije je najočiglednija preventivna mera ali je teško postići tokom artroplastike kolena (Laigaard J. i sar. 2022.). Visok nivo bola u neposrednoj postoperativnoj fazi ograničava rehabilitaciju i povezan je sa CPSP-om kao rezultat centralne senzitivizacije ili periferne inflamacije (Gilron I. i sar. 2017.). Preoperativni bol većeg intenziteta je povezan sa lošijim dugoročnim ishodima i predstavlja faktor rizika za nastanak CPSP-a 6 meseci do 5 godina posle TKA (Montes A. i sar, 2020. Ashoorion V. i sar. 2023.). U ovom istraživanju je takođe pokazano da preoperativni intenzitet bola (cut off:5.5 NRS) predstavlja faktor rizika za nastanak CPSP dve godine posle TKA.

Perioperativna regionalna anestezija smanjuje rizik od CPSP-a u većini do sada proučavanih vrsta hirurgije (Weinstein EJ i sar. 2018.). Tako je pokazano smanjene incidence CPSP epiduralnom analgezijom nakon torakotomije i paravertebralnim blokovima u hirurgiji raka dojke (Rosenberger DC i sar. 2022.). Ova disertacija je pokazala da je 6.1% bolesnika u grupi sa blokom imalo CPSP dve godine posle TKA i 20.24% u grupi bez bloka.

### **E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

**1. Sreckovic SD, Tulic GDZ, Jokanovic MN, Dabetic UDJ, Kadija MV.** Delayed foot drop after a combination of the adductor canal block and IPACK block following total knee arthroplasty. *J Clinl Anesth* 2021;73:110363. **M21a IF 9,375**

**2. Sreckovic S, Ladjevic N, Milicic B, Tulic G, Milovanovic D, Djukanovic M, Kadija M.** Chronic post-surgical pain after knee arthroplasty: a role of peripheral nerve blocks. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jan 11;10:1335405. doi: 10.3389/fmed.2023.1335405 **M22 IF 3,9**

**3. Sreckovic S.** Ladjevic N, Kadija M. Chronic post-surgical pain after total knee arthroplasty - risk factors and prevention. Medicinski podmladak. doi: 10.5937/mp75-46867

#### **F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „**Efekte primene perifernih nervnih blokova kolena na postoperativnu kontrolu bola i funkcionalne rezultate nakon ugradnje totalne proteze kolena**” dr Svetlane Srećković predstavljaju originalan naučni doprinos u razumevanju efekta primene perifernih nervnih blokova u kontroli akutnog postoperativnog i hroničnog posthirurškog bola. Kombinovanom primenom perifernih nervnih blokova, kao dela multimodalne analgezije nakon ugradnje totalne proteze kolena, doprinosi se adekvatnoj analgetskoj efikasnosti ne samo u miru nego i tokom izvođenja aktivnih pokreta. Takođe značaj primene nervnih blokova je i u značajnom smanjenju ukupne potrošnje opioidnih analgetika kao i postoperativnih komplikacija. Ova disertacija ukazala je na značaj kontrole akutnog postoperativnog bola i njen uticaj na funkcionalni oporavak bolesnika posle artroplastike kolena. Takođe ovo istraživanje pokazalo je i povoljan efekat primene perifernih nervnih blokova u prevenciji hroničnog bola dve godine nakon hirurgije. Rezultati ove disertacije potkrepljuju i saznanja o faktorima rizika hroničnog bola. Takođe ovom disertacijom određene su i granične vrednosti ispitivanih faktora za prisustvo CPSP-a dve godine posle TKA bili su: intenzitet preoperativnog bola veći od 5.5, bol pri mirovanju 2.35, bol pri punoj fleksiji kolena i stopala intenziteta većeg od 2.5 kao i potrošnja opioidnih analgetika veća od 8 mg i vrednosti KOOS-a šest meseci posle TKA od 78% i dvanaest meseci od 80.5%.

Rezultati ove doktorske disertacije bi mogli da pomognu u razumevanju nastanka hroničnog posthirurškog bola posle artroplastike kolena kao i da ukažu na moguće strategije pri operativnom lečenju i postoperativnoj reedukaciji.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Svetlane Srećković i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu,

Mentor:

Prof. dr Marko Kadija

---

Mentor:

prof. dr Nebojša Lađević

---

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Tulić

---

Prof. dr Ivan Palibrk

---

Prof. dr Radmilo Janković

---