

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 05.06.2024. godine, broj 19/XXVI-1/3-DMC, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Utvrdjivanje faktora koji utiču na izbor terapije postoperativnog bola nakon carskog reza”

kandidata dr Danke Mostić Stanišić, zaposlenoj na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor je Prof. dr Radan Stojanović. Komentor je Prof. dr Nevena Kalezić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Katarina Savić Vujović, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Miloš Petronijević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Ljiljana Gvozdenović, profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta 20.06.2024. godine sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Danke Mostić Stanišić napisana je na ukupno 60 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 12 tabela i 15 grafikona. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji. Uvodni deo sa sažetkom i sadržajem je sadržan na 13 strana.

U **uvodu** je definisan pojam postoperativne terapije bola posle carskog reza gde se preporučuje balansirana i individualizovana analgezija. Najvažniji faktori koji utiču na

izbor analgetika i njihovih kombinacija su vrsta primenjene anestezije za carski rez, i mogući uticaj analgetika na dojenje. Idealna analgezija posle carskog reza bi trebalo da bude efikasna i jednostavna za primenu. Specifičnost u terapiji bola posle laparotomije za carski rez je u tome što se u najkraćem mogućem roku očekuje oporavak porodilje i mogućnost nege novorođenčeta.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od ispitivanja stepena uticaja prisustva postoperativnog bola na opšte stanje porodilje neposredno nakon carskog reza i utvrđivanje uticaja različitih tipova anestezije, kao i vrste carskog reza na izbor analgetika za tretman akutnog postoperativnog bola. Takođe, kao cilj rada navedeno je i ispitivanje eventualne razlike i uticaj primenjene analgetske terapije na hemodinamski status majke, brzinu oporavka, kao i uspostavljanje laktacije.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena u prospektivno ispitivanje. Istraživanjem su bile obuhvaćene pacijentkinje hospitalizovane u Kliničko-bolničkom centru „Dr Dragiša Mišović“- Dedinje kod kojih je sprovedeno operativno završavanje trudnoće carskim rezom. Detaljno je opisan način merenja i prikupljanja podataka o pacijentkinjama, kao i kriterijumi za uključenje u studiju i za isključenje iz nje. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničko-bolničkog centra „Dr Dragiša Mišović“- Dedinje i Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljani 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 102 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Izveštajem iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije utvrđeno je da podudaranje teksta i vrednost Similarity indexa koji iznosi 4%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je citata i bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, 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

Poglavlje **rezultati** sadrži grafički i tabelarni prikaz dobijenih rezultata. Dobijeni rezultati su detaljno prikazani na 28 strana i grupisani su u osam celina. U prvom delu su pregledno izložene osnovne demografske i akušerske karakteristike bolesnika. Analizom i poređenjem pariteta u odnosu na tehniku primenjene anestezije prikazano je da postoji statistički značajna razlika kod prvorođene u odnosu na primenu OETA -170 (59,9%), SA - 97 (59,9%) prema EA koja je bila najzastupljenija 79 (90,8%). Ta razlika je statistički značajna. Po klasifikaciji carskog reza, planiran je zastupljen kod OETA - 228 (80,3%), SA -141 (87,0%) i EA - 51 (58,6%). Međugrupnim poređenjem prisutna je statistički značajna razlika ($p < 0,001$).

U drugom delu su prikazane hemodinamske vrednosti pacijentkinja po grupama. Praćenjem sistolnog krvnog pritiska u vremenskim intervalima 2 h, 12 h i 24 h postoperativno, zabeležene su više vrednosti kod pacijentkinja sa primenom OETA, nego kod primene RA. Registrovana je statistički značajna razlika poređenjem među grupama. Praćenjem vrednosti dijastolnog krvnog pritiska u vremenskom intervalu 2 h postoperativno, zabeležene su više vrednosti kod pacijentkinja sa primenom OETA ($82,08 \pm 3,72$), nego kod ispitanica sa RA ($80,14 \pm 4,89$). Registrovana je statistički značajna razlika poređenjem među grupama. Praćenjem vrednosti srčane frekvence u vremenskom intervalu 2 h, 12 h i 24 h postoperativno, zabeležene su više vrednosti kod pacijentkinja sa primenom OETA, nego kod ispitanica koje su primale RA. Registrovana je statistički značajna razlika poređenjem među grupama ($p < 0,001$).

Treći deo rezultata prikazuje karakteristike bola nakon carskog reza po grupama primenjene anestezije. Praćene su vrednosti senzornih i afektivnih deskriptora, kao i ukupan skor u vremenskom intervalu 2 h, 12 h i 24 h postoperativno. Zabeležene su više vrednosti kod pacijentkinja sa primenom OETA, nego kod ispitanica koje su primale RA. Registrovana je statistički značajna razlika poređenjem među grupama. Rezultati nivoa bola na VAS skali, kao i na atributivnoj skali bola ukazivale su na više vrednosti kod pacijentkinja sa primenom OETA, nego kod primene RA.

U četvrtom delu pratila se primena, vrsta i kombinacija primenjenih analgetika u odnosu na grupe sa različitim tehnikama primenjene anestezije. U ispitivanom uzorku registrovala se statistički značajna razlika ($< 0,001$) uočena kod primene ketonala između grupa sa OETA gde je bio zastupljen sa 78,5% i grupe ispitanica sa primenom RA gde nije bila potrebna primena ketonala. U grupi pacijentkinja sa primenom RA takođe nije zahtevana primena tramadola prema vrednostima skale bola.

Praćenje neželjenih dejstava po grupama primenjene anestezije za carski rez prikazano je u petom delu. Registrovana je pojava mučnine, i to u grupi sa OETA je imalo 34,2%, dok je u grupi sa RA činilo 0,4%. Prisutna je statistički značajna razlika. Povraćanje, kao jedan od neželjenih efekata po grupama primenjene anestezije za carski rez imalo je u grupi sa OETA 29,9%, dok u grupi sa RA nije bilo ispitanica sa ovim neželjenim dejstvom. Prisutna je statistički značajna razlika. Prisustvo glavobolje kod pacijentkinje koje su primile OETA je 0,7%. Prisustvo glavobolja je bilo više zastupljeno u grupi ispitanica koje su primale RA - 10,8%. Prisutna je statistički značajna razlika.

U šestom delu je prikazano vreme potpunog uspostavljanja mobilizacije ispitanica u postoperativnom toku nakon carskog reza. Prikazano je po grupama primenjene tehnike anestezije i praćeno u intervalima 6 h, 12 h, 18 h, 24 h, 36 h i 48 h. Bolja potpuna mobilizacija bila je u grupi pacijentkinja sa primenom RA a ta razlika je statistički značajna.

Tokom postoperativnog toka pratilo se i registrovalo vreme započinjanja peroralnog unosa po grupama primenjene tehnike anestezije ispitanica, i to je prikazano u sedmom delu. Registrovano je u svih pet vremenskih intervala (6 h, 12 h, 18 h, 24 h i 36 h), kada je započet per os unos u grupi sa OETA i u grupi sa RA. Kod pacijentkinja sa primenom RA ranije je započet peroralni unos i ta razlika je statistički značajna.

U postoperativnom toku nakon carskog reza pratilo se i registrovalo vreme uspostavljanja laktacije po grupama primenjene tehnike anestezije ispitanica, što je prikazano u osmom delu. Registrovano je u svih šest vremenskih intervala (6 h, 12 h, 18 h, 24 h, 36 h i 48 h), kada je započeta laktacija u grupi sa OETA i u grupi sa RA. Kod pacijentkinja sa primenom RA ranije je uspostavljena laktacija i ta razlika je statistički značajna.

D) Uporedna analiza rezultata doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Rezultati studije u grupi od 533 pacijentkinja obuhvaćenoj ovim istraživanjem ukazuju da ishod carskog reza, morbiditet i mortalitet majki i novorođenčadi zavise ne samo od same hirurške procedure, već i od tehnike anestezije. Kada se uzmu u razmatranje vrste carskog reza i podele na hitan ili planiran-elektivni, rezultati ove studije pokazuju da se kod hitnih carskih rezova primenila u 19,7% OETA u odnosu na elektivne, gde se OETA primenila u 80,3%. SA je primenjena u 13% kod hitnih a u 87% kod elektivnih, dok je EA kod hitnih carskih rezova bila zastupljena sa 41,4% a kod planiranih sa 58,6%. Prema rezultatima dobijenim u jednoj italijanskoj studiji, dve trećine procedura carskog reza obavljene su u hitnim situacijama, uglavnom sa primenom RA. Ekstenzivna upotreba RA je uobičajena u Velikoj Britaniji (87% u elektivnim i 72% u hitnim situacijama), u bolnicama širom Amerike procenat upotrebe RA dostigao je 97%, dok se u Nemačkoj, RA koristi kod 2–17% hitnih i 40% elektivnih carskih rezova.

Analize hemodinamskih promena u odgovarajućim vremenskim intervalima posle carskog reza po grupama u ovom radu, pokazale su značajnu razliku u sistolnom krvnom pritisku. To ukazuje na veću hemodinamsku stabilnost u grupama pacijenata koji primaju RA u poređenju sa grupom pacijenata koja prima OETA. Studija Sunga i saradnika takođe je pokazala da je postoperativni sistolni krvni pritisak bio značajno viši u OETA grupi.

Praćenje parametara zasićenosti hemoglobina u krvi kiseonikom je važno u peripartalnom periodu, pošto daje uvid u nivo oksigenacije i porodilje i fetusa. U ovom istraživanju, nijednoj od ispitanica nije bila potrebna kiseonična potpora, što je u skladu sa Petropoulosom i saradnicima.

Kessous et al. su otkrili da su rezultati merenja postoperativnog bola uporedivi između OETA i spinalne anestezije, što je prikazano i u ovom istraživanju. Rezultati jačine bola kod žena koje su primile OETA bile su značajno niže nakon 8 h postoperativno; međutim, ovaj trend se preokrenuo u korist spinalne anestezije nakon 48 h. Važan nalaz je i da su potrebe za postoperativnom analgezijom bile veće kod pacijentkinja koje su primale OETA. Ove razlike između studija mogu biti povezane sa uključivanjem epiduralne anestezije u grupu RA, kao i sa razlikama u multimodalnim pristupima koji se koriste za ublažavanje bolova nakon carskog reza. Slični rezultati su pronađeni u

malezijskoj studiji gde su primene OETA i duže trajanje procedure, bili nezavisni prediktori intenziteta bola nakon carskog reza.

U ranom postpartalnom periodu, vreme uspostavljanja laktacije je od vitalnog značaja i za majku, i za novorođenče. Nedavna švedska studija označila je porođaj carskim rezom kao jedan od glavnih faktora za isključivo dojenje koje traje manje od dva meseca nakon porođaja. Bol nesumnjivo utiče na dojenje, a anestezija direktno utiče na senzorne i afektivne karakteristike bola, što je prikazano i u ovom istraživanju. Babazade i dr. su otkrili značajno pogoršanje dojenja, uz povećanje bola nakon carskog reza.

Rad Ghaffari i saradnika je pokazao da su žene koje su primile SA za carski rez imale manji intenzitet bola, nisu imale problem sa samozbrinjavanjem i pokretljivošću 24 h nakon carskog reza. Kao i kod Ghaffari i saradnika i ovo istraživanje pokazuje da je RA najbolja tehnika anestezije za carski rez u pogledu postoperativne analgezije, jer je manja jačina bola i manje potrebe za analgeticima postoperativno.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

1. *Mostic Stanisic D, Kalezić N, Rajović N, Ilic Mostic T, Čumić J, Stanisavljević T, Beleslin A, Štulić J, Rudić I, Divac N, Milić N, Stojanović R (2022): **Effect of regional vs general anesthesia on vital functions after cesarean section: a single center experience, Hypertension in Pregnancy**, DOI: 10.1080/10641955.2022.2124417. M 23. IF-1.5.*
2. *Mostić Stanišić D, Kalezić, N, Rakic A, Rajovic N, Mostic Ilić T, Čumić J, Štulić J, Rudić Biljić Erski I, Divac N, Milić N et al. **Comparison of Post-Cesarean Pain Perception of General Versus Regional Anesthesia, a Single-Center Study. Medicina-Lithuania** 2023; 59, 44. <https://doi.org/10.3390/medicina59010044>. M 23. IF-2.6.*

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Naučni doprinos doktorske disertacije kandidata dr Danke Mostić Stanišić ogleda se u sveobuhvatnoj analizi koja bi uticala na mogući najbolji ishod operativnog lečenja, u smislu dobre rane mobilnosti i funkcionalnosti zadovoljnih pacijentkinja, tako i na brz oporavak majke koja je već pretrpela fizičke i psihološke promene koje nosi trudnoća. Uz

oporavak porodilja treba odmah da bude sposobna da makar i u najmanjoj meri preuzme negu novorođenčeta. Kako upotreba konkretnog analgetika i/ili analgetske tehnike zavisi od mnogih navedenih faktora, tako bi i rezultati ovog istraživanja mogli uticati na što adekvatniji izbor farmakoterapije tokom postoperativnog tretmana bola u smislu optimalnog ishoda sa aspekta majke i novorođenčeta - čime bi predstavljali i potencijalni naučni doprinos.

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

Na osnovu izloženog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidatkinje, Komisija je pozitivno ocenila njenu doktorsku disertaciju i predlaže Naučnom Veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da odobri javnu odbranu završene doktorske disertacije dr Danke Mostić Stanišić pod naslovom: "Utvrđivanje faktora koji utiču na izbor terapije postoperativnog bola nakon carskog reza", radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

Mentor:

Prof. dr Radan Stojanović

Komisija za ocenu završene doktorske teze:

1. Prof. dr Katarina Savić Vujović, predsednik

Komentor:

Prof. dr Nevena Kalezić

2. Prof. dr Miloš Petronijević

3. Prof. dr Ljiljana Gvozdrenović

U Beogradu,

20.06.2024. godine.