

**НАСТАВНО НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА
УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На седници **Наставно-научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 08.06.2026. године, број 7/XVII-2/3-НД, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

**"Предиктори нивоа оксидативног стреса у царском резу у зависности од
типа примењене анестезије"**

кандидата др Немање Димића, запосленог на Клиници за Анестезиологију, реаниматологију и интензивну терапију, Клиничко-болничког центра "Др Драгиша Мишовић – Дедиње" у Београду.

| Име и презиме ментора | Звање | Научна област | Установа у којој је запослен |
|------------------------------|--------------|--|-------------------------------------|
| др Марина Стојановић | Доцент | Хирургија са анестезиологијом (анестезија) | МФУБ |

| Име и презиме коментора | Звање | Научна област | Установа у којој је запослен |
|--------------------------------|-----------------|----------------------|-------------------------------------|
| др Горица Марић | Доцент | Епидемиологија | МФУБ |
| Зорана Орешчанин Душић | Научни саветник | Физиологија | МФУБ |

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

| Име и презиме члана комисије | Звање | Научна област | Установа у којој је запослен |
|-------------------------------------|-------------------|--|-------------------------------------|
| др Небојша Лађевић | Редовни Професор | Хирургија са анестезиологијом (анестезија) | МФУБ |
| др Ивана Ликић-Лађевић | Ванредни Професор | Гинекологија | МФУБ |
| др Дане Кртинић | Доцент | Фармакологија са токсикологијом | МФ НИШ |

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицинског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторке дисертације

Докторска дисертација др Немање Димића написана је на укупно 58 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати, дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налазе укупно 2 табеле и 3 слике и 19 графикона. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата и податке о комисији.

У **уводу** докторске дисертације приказан је глобални значај и епидемиологија царског реза као једне од најчешће извођених оперативних процедура у савременој акушерској пракси. Детаљно су обрађени основни биолошки појмови оксидативног стреса, механизми настанка реактивних кисеоничних врста, редокс хомеостаза и антиоксидативни одбрамбени системи организма. Приказани су најзначајнији биомаркери оксидативног стреса, њихов биолошки значај и могућности примене у клиничким и експерименталним истраживањима. Посебна пажња посвећена је специфичностима оксидативног стреса током трудноће и порођаја, улози плаценте у одржавању редокс равнотеже, као и патофизиолошким механизмима који повезују оксидативни стрес са најважнијим компликацијама трудноће. Детаљно је приказан царски рез као значајан извор оксидативног стреса, уз анализу утицаја хируршке трауме, инфламаторног одговора, хемодинамских промена, исхемијско-реперфузионих процеса и периперативне оксигенације на редокс статус мајке и новорођенчета. Обрађени су потенцијални предиктори оксидативног стреса током царског реза, укључујући старост мајке, индекс телесне масе, присуство коморбидитета, хитност оперативног захвата и други клинички и лабораторијски параметри. Посебно је анализиран утицај различитих анестезиолошких техника, са освртом на ефекте опште и спиналне анестезије на системски стресни одговор и промене у биомаркерима оксидативног стреса.

Циљеви рада су јасно дефинисани и усклађени са актуелним научним сазнањима из области акушерске анестезиологије и оксидативног стреса. Примарни циљ истраживања дефинисан је као испитивање утицаја типа примењене анестезије, опште или спиналне, на промене биомаркера оксидативног стреса током и непосредно након елективног царског реза. Секундарни циљеви односе се на испитивање динамике промена антиоксидативних ензима и сулфхидрилних група у периперативном периоду, анализу

утицаја типа анестезије на системски стресни одговор кроз промене концентрација кортизола, пролактина, глукозе и инсулина, као и на идентификацију клиничких и лабораторијских предиктора промена у нивоима биомаркера оксидативног стреса. Посебна пажња посвећена је испитивању утицаја демографских и клиничких карактеристика испитаница, укључујући старост, индекс телесне масе, присуство коморбидитета и хематолошких и биохемијских параметара, на интензитет оксидативног стреса и активност антиоксидативних механизма. Постављени циљеви су научно оправдани, методолошки јасни и омогућавају свеобухватно сагледавање утицаја анестезиолошке технике на оксидативни стрес и системски стресни одговор током царског реза, као и идентификацију фактора који могу имати предиктивни значај у процени периперативног редокс статуса.

У поглављу **Материјал и методе** наведено је да је спроведена проспективна кохортна студија дизајнирана са циљем испитивања утицаја типа примењене анестезије на промене биомаркера оксидативног стреса током елективног царског реза, као и идентификације клиничких и лабораторијских предиктора оксидативног стреса. Истраживање је спроведено у Клиничко-болничком центру „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“ у Београду и обухватило је укупно 101 трудницу подвргнуту елективном царском резу. Испитанице су биле подељене у две групе у зависности од типа примењене анестезије – групу опште анестезије и групу спиналне анестезије. Детаљно су наведени критеријуми за укључивање и искључивање испитаница, као и поступци селекције и расподеле у испитиване групе. Описани су начин прикупљања клиничких података, временске тачке узорковања крви и протоколи за одређивање биохемијских параметара од интереса.

У овом поглављу детаљно су описане лабораторијске методе за процену оксидативног стреса, укључујући одређивање активности антиоксидативних ензима супероксид-дисмутазе, каталазе, глутатион-пероксидазе, глутатион-редуктазе и глутатион-S-трансферазе, као и концентрације укупних и непротеинских сулфхидрилних група. Поред тога, описане су методе за одређивање хормонских, метаболичких и хематолошких параметара, који су коришћени у процени системског стресног одговора и идентификацији предиктора оксидативног стреса. Сви коришћени инструменти мерења и поступци лабораторијске и клиничке процене јасно су дефинисани и детаљно описани. Такође, приказани су поступци статистичке анализе који су коришћени у студији, укључујући анализу варијансе, пост хок тестове и моделе мешовитих ефеката,

који су били адекватни постављеним циљевима истраживања. Студија је спроведена у складу са етичким принципима Хелсиншке декларације и важећим етичким стандардима за биомедицинска истраживања. Све испитанице су пре укључења у студију потписале информисани пристанак, а истраживање је спроведено уз одобрење Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду и Етичког одбора Клиничко-болничког центра "Др Драгиша Мишовић – Дедиње".

У поглављу **резултати**, детаљно су описани и јасно представљени сви добијени резултати.

Дискусија је написана на 10 страна и то јасно, прегледно и систематично, уз критички осврт на добијене резултате и њихово поређење са резултатима релевантних домаћих и иностраних истраживања. Кандидат је детаљно анализирао утицај типа примењене анестезије на системски стресни одговор и параметре оксидативног стреса током царског реза, настојећи да добијене резултате објасни у светлу савремених научних сазнања. Посебна пажња посвећена је тумачењу динамике промена антиоксидативних ензима и глутатионског система, као и анализи клиничких и лабораторијских предиктора оксидативног стреса. Добијени резултати су адекватно упоређени са подацима из литературе, уз разматрање могућих разлога за уочене сличности и разлике. Дискусија показује да кандидат добро познаје предмет истраживања, критички анализира добијене резултате и успешно их интегрише у постојећа научна сазнања.

Закључци су сажети у 9 јасно формулисаних тачака и приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Посебно је истакнуто да тип примењене анестезије значајно утиче на интензитет системског стресног одговора и поједине параметре оксидативног стреса током царског реза. Резултати истраживања указују на значајну улогу глутатионског антиоксидативног система у одржавању редокс равнотеже у периперативном периоду, као и на значај појединих клиничких и лабораторијских параметара као предиктора промена у нивоу оксидативног стреса. Закључци су у потпуности у складу са постављеним циљевима истраживања и добијеним резултатима, а добијени налази представљају значајан допринос бољем разумевању механизма оксидативног стреса током царског реза и утицаја анестезиолошке технике на периперативни редокс статус.

Коришћена **литература** садржи списак од 95 референци.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

Вредност Симиларити индекса добијена провером оригиналности докторске дисертације, односно утврђен проценат подударности, коришћењем програма iTenticate (iTenticate) износи 19%. Овај степен подударности у највећој мери последица је претходно публикованог рада докторанда, чији је први аутор, а који је основни извор информација и који представља увод у истраживање докторске дисертације, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације. Поред наведеног, овај степен подударности последица је и цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

У студију је укључена 101 трудница подвргнута елективном царском резу, које су биле подељене у две групе у зависности од типа примењене анестезије – опште и спиналне анестезије. Није утврђена статистички значајна разлика у основним демографским и клиничким карактеристикама између испитиваних група, укључујући старост, индекс телесне масе и присуство коморбидитета, што потврђује њихову међусобну упоредивост и омогућава валидно поређење добијених резултата.

Резултати истраживања показали су да тип примењене анестезије значајно утиче на интензитет системског стресног одговора и поједине параметре оксидативног стреса током царског реза. У групи опште анестезије забележен је статистички значајан и перзистентан пораст концентрација кортизола и пролактина, као и израженији пораст глукозе и инсулина, док су у групи спиналне анестезије ове промене биле мање изражене и углавном пролазног карактера. Ови налази указују да општа анестезија доводи до интензивнијег неуроендокриног одговора на оперативни стрес у односу на спиналну анестезију.

Приликом анализе биомаркера оксидативног стреса показано је да активност глутатион-С-трансферазе значајно расте у обе испитиване групе у постоперативном периоду, што указује на важну улогу глутатионског антиоксидативног система у одржавању редокс равнотеже током царског реза. Истовремено, активности супероксид-дисмутазе,

каталазе, глутатион-пероксидазе и глутатион-редуктазе нису показале значајне промене током периода праћења. У групи опште анестезије забележен је пораст концентрације укупних сулфхидрилних група, док је у групи спиналне анестезије утврђено смањење непротеинских сулфхидрилних група, што указује на различите механизме адаптације антиоксидативног система у зависности од примењене анестезиолошке технике.

Веома значајан налаз овог истраживања је идентификација клиничких и лабораторијских предиктора оксидативног стреса. Показано је да број лимфоцита представља значајан предиктор активности глутатион-S-трансферазе, вредности аланин-аминотрансферазе предиктор активности глутатион-пероксидазе, док су гојазност, тромбофилија и број леукоцита значајни предиктори активности глутатион-редуктазе.

Добијени резултати указују да тип анестезије има важну улогу у модулацији системског стресног одговора и редокс равнотеже током царског реза, као и да поједини клинички и лабораторијски параметри могу имати значајну предиктивну вредност у процени периоперативног оксидативног стреса и индивидуализацији анестезиолошког приступа код трудница подвргнутих царском резу.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Добијени резултати докторске дисертације у великој мери су у складу са резултатима досадашњих истраживања која указују на значајну улогу оксидативног стреса у периоперативном периоду царског реза, али истовремено доносе и нова сазнања о утицају типа примењене анестезије и клиничких фактора на промене у биомаркерима оксидативног стреса.

Бројна истраживања показала су да трудноћа представља физиолошко стање праћено повећаном продукцијом реактивних кисеоничних врста и адаптивном активацијом антиоксидативних механизма, док царски рез као велики оперативни захват додатно појачава оксидативно оптерећење организма. Ова студија је складно претходним истраживањима показала да плацента има централну улогу у регулацији редокс равнотеже и значај оксидативног стреса у патофизиологији трудноће и њених компликација (Јаунио и сарадници 2006). Сличне студије су показале да су плацентарни оксидативни стрес и поремећај редокс хомеостазе важни механизми који одређују ток нормалне и патолошке трудноће (Мијат и Цуи 2004, Буртон и Јаунио 2011).

У овој дисертацији показано је да тип примењене анестезије значајно утиче на интензитет системског стресног одговора током царског реза. У групи опште анестезије забележен је израженији и дуже перзистирајући пораст концентрација кортизола и пролактина, као и веће промене вредности глукозе и инсулина у односу на групу спиналне анестезије. Ови резултати су у складу са претходним истраживањима која указују да регионалне анестезиолошке технике, захваљујући блокади аферентних ноцицептивних импулса и мањој активацији хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине, доводе до мање израженог неуроендокриног и метаболичког одговора на хируршки стрес (Рејснер 2024).

Добијени резултати који се односе на параметре оксидативног стреса указују да глутатионски антиоксидативни систем има централну улогу у одржавању редокс равнотеже током царског реза. Значајан пораст активности глутатион-С-трансферазе у обе испитиване групе потврђује његову улогу у адаптивном одговору на повећано оксидативно оптерећење. Ови резултати су у складу са савременим концептом оксидативног стреса према коме је за адекватну процену редокс статуса неопходно истовремено посматрати више биомаркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите (Наито и сарадници 2010). Истовремено, одсуство значајних промена активности супероксид-дисмутазе, каталазе и глутатион-пероксидазе указује да различите компоненте антиоксидативног система не реагују истоветно на хируршки и анестезиолошки стрес.

Посебно интересантан налаз представља различито понашање сулфхидрилних група, у зависности од типа примењене анестезије. У групи опште анестезије забележен је пораст укупних сулфхидрилних група, док је у групи спиналне анестезије уочено смањење непротеинских сулфхидрилних група. Резултати ове студије су складно претходним истраживањима указали на значај испитивања понашања сулфхидрилних група као централних регулатора ћелијске редокс хомеостазе (Џонс 2008).

Веома значајан допринос ове докторске дисертације представља идентификација клиничких и лабораторијских предиктора промена у биомаркерима оксидативног стреса. Показано је да број лимфоцита представља значајан предиктор активности глутатион-С-трансферазе, вредности аланин-аминотрансферазе предиктор активности глутатион-пероксидазе, док су гојазност, тромбофилија и број леукоцита значајни предиктори активности глутатион-редуктазе. Ови налази су у складу са резултатима Лапас и

сарадника (Лапас 2011), који су показали значај оксидативног стреса у метаболичким поремећајима трудноће, као и са радовима (Фукурава 2004) који указују да гојазност представља снажан независни предиктор системског оксидативног стреса и инфламаторне активације.

Резултати ове докторске дисертације проширују постојећа научна сазнања о међусобном односу типа анестезије, системског стресног одговора и оксидативног стреса током царског реза. За разлику од већине претходних истраживања која су анализирали ограничен број биомаркера, ово истраживање је омогућило свеобухватније сагледавање редокс хомеостазе и идентификацију клиничких и лабораторијских предиктора оксидативног стреса, што представља његов најзначајнији научни допринос.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. Dimic ND, Maric GD, Orescanin Dusic ZS, Grahovac TM, Vidonja Uzelac TF, Djuric MD, Nenadic IB, Bobos MM, Stevanovic PD, Mihajlovic SJ, Stojanovic MM. Physiological and Oxidative Stress in General and Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Section in Women: Is There Any Difference? *Life*. 2025 Jul 22;15(8):1158. doi:10.3390/life15081158 (M21, IF 3.4)
2. Dimic ND, Stojanovic MM. Comparative effects of general and regional anesthesia on oxidative stress in elective cesarean delivery. *Medicinski podmladak* 2029;80(6). doi:10.5937/mp80-64139

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Немање Димића је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 12.01.2023. године под бројем: 17/I-4 и Етичког одбора Клиничко-болничког центра "Др Драгиша Мишовић – Дедиње" од дана 23.12.2022. под бројем 01-3903/9-2022.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација „Предиктори нивоа оксидативног стреса у царском резу у зависности од типа примењене анестезије“ др Немање Димића представља оригиналан научни допринос у области акушерске анестезиологије и периперативне медицине, јер омогућава боље разумевање механизма оксидативног стреса током царског реза и

утицаја различитих анестезиолошких техника на редокс хомеостазу и системски стресни одговор организма.

Резултати ове проспективне кохортне студије показали су да тип примењене анестезије значајно утиче на интензитет неуроендокриног и метаболичког одговора на хируршки стрес, као и на поједине параметре оксидативног стреса током и непосредно након елективног царског реза. Посебан научни значај ове дисертације огледа се у свеобухватној анализи већег броја биомаркера оксидативног стреса и антиоксидативне заштите, као и у идентификацији клиничких и лабораторијских предиктора њихових промена током периперативног периода.

Веома значајан научни допринос ове студије представља утврђивање да су број лимфоцита, вредности аланин-аминотрансферазе, гојазност, присуство тромбофилије и број леукоцита независни предиктори промена појединих параметара оксидативног стреса. Добијени резултати указују на могућност прецизније процене периперативног ризика и индивидуализације анестезиолошког приступа код трудница подвргнутих царском резу, што овој дисертацији даје значајну научну и практичну вредност.

Ова докторска дисертација је урађена према свим принципима научног истраживања. Циљеви су били прецизно дефинисани, научни приступ је био оригиналан и пажљиво изабран, а методологија рада савремена и адекватна постављеним циљевима. Резултати су прегледно и систематично приказани и дискутовани, а из њих су изведени одговарајући закључци.

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, Комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Немање Димића под називом „Предиктори нивоа оксидативног стреса у царском резу у зависности од типа примењене анестезије“ и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

У Београду, 25.06.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Небојша Лађевић

Проф. др Ивана Ликић-Лађевић

Доц. др Дане Кртинић

Ментор:

Доц. др Марина Стојановић

Коментор 1:

Доц. др Горица Марић

Коментор 2:

Н.сав. Зорана Орешчанин Душић
