

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО			
Орг.јед.	Број	Повод	Вредност
05	9095/2-2		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-689/42, од 05.07.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Др Александре Вукотић, под називом:

„Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“

Чланови комисије су:

- 1. Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
- 2. Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
- 3. Проф. др Биљана Миличић**, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно – научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Александра Вукотић (Милић) рођена 29.11.1968.год. у Приштини. 1993.год. је дипломирала на Медицинском факултету у Нишу. 1999.год. је положила специјалистички испит из анестезиологије и реаниматологије на Војномедицинској 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 1994-2000.год. је радила на Клиници за ОРЛ-КБЦ Приштина, у Служби за анестезиологију и

реаниматологију. Од 2000-2009.год. је била у радном односу у КЦ Крагујевац-Центар за анестезиологију и интензивну терапију.

2008. год. 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 анестезиолошким конгресима и симпозијумима у земљи: Београдски Интернационални симпозијум о Болу, Англо-српски дани анестезије, Анестезиолошки дани .

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији“

Предмет: Утврђивање промена вредности хемодинамских параметара при употреби различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији, а коришћењем континуираног неинвазивног хемодинамског мониторинга.

Хипотеза:

1. Примена задатих доза инфузија ефедрина и фенилефрина омогућиће хемодинамску стабилност у току планираног царског реза у спиналној анестезији.
2. Употреба инфузија фенилефрина и ефедрина одржаће вредности sAP у планираном опсегу $\pm 20\%$ од базалног.
3. Фенилефрин у односу на ефедрин доводи до значајног смањења срчане фреквенце и CO .
4. Оба симпатикомиметика повећавају системски васкуларни отпор, али не утичу значајно на ударни волумен срца.
5. Континуирани, неинвазивни хемодинамски мониторинг детектује значајно већи број хипо или хипертензивних епизода у односу на стандардни мониторинг.
6. $Argar\ score$ у првој и петој минути је је сличан у обе групе.
7. Ефедрин доводи до смањења pH умбиликалне крви, даје негативан базни ексцес (BE), за разлику од фенилефрина.
8. Не постоји значајна разлика у инциденци мучнине и повраћања између Ф и Е групе код нормотензивних пацијенткиња. Код хипотензивних пацијенткиња мучнина, повраћање, дрхтавица су знатно чешћи у ефедринској групи.
9. Хемодинамска стабилност у току царског реза је у високој корелацији са постоперативним задовољством пацијенткиња.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини за штампу у рецензираном часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је испуњен услов за пријаву докторске тезе:

Vukotic A, Vukotic M. Epidural anesthesia for caesarean section in a patient with risk of malignant hyperthermia. Serbian Journal of experimental and clinical research. 2017. DOI: 10.1515/sjecr-2017-0012

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

У току царског реза у спиналној анестезији долази до значајних хемодинамских промена. Хипотензија која се јавља у 80% случајева настаје услед блокаде симпатичких влакана у области захваћеној анестезијом. Последица тога је промена вредности хемодинамских параметара: preloada, ударног волумена срца (stroke volumen-SV), минутног волумена срца (cardiac output-CO) и периферног васкуларног отпора. Услед тога може се током анестезије развити и хипоperfузија периферије, са развојем кисеоничног дуга, што се неповољно одражава на утероплацентарни крвоток и фетус. 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 хипоperfузије на фетус током порођаја. Најчешће коришћени лекови за ове мере хемодинамске оптимизације су ефедрин и фенилефрин. Не постоји у стручној литератури усвојен протокол давања наведених лекова. Велика је шароликост примењених доза и начина давања. Број царских резова се повећава како у свету, тако и у нашој земљи. Због знатно већег процента морбидитета и морталитета у општој анестезији, препорука је да се планирани царски рез ради у регионалној анестезији. У UK се у регионалној анестезији ради 91% планираних царских резова и 77% хитних.

Континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг се у породиљству користи у последњој деценији, али не рутински, те је и мали број стручних радова у којима су праћене промене CO, SV, системског васкуларног отпора (SVR) и њихова повезаност са спиналном анестезијом, симпатикомиметикима, течностима. Сходно томе, од великог је значаја дефинисати протокол коришћења симпатикомиметика који ће се базирати на подацима добијеним мерењем хемодинамских параметара помоћу континуираног неинвазивног мониторинга.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај студије

Континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг се у породиљству користи у последњој деценији, али не рутински, те је и мали број стручних радова у којима су праћене промене минутног волумена срца (CO), ударног волумена срца (SV), системског васкуларног отпора (SVR) и њихова повезаност са спиналном анестезијом, симпатикомиметикима, течностима. Ефедрин и фенилефрин су најчешће коришћени симпатикомиметици, па би дефинисање протокола давања ових лекова било од великог клиничког значаја за безбедност породиље и исход новорођенчета.

Циљ студије

Основни циљ ове студије је утврдити ефикасност и безбедност примене континуиране инфузије ефедрина и фенилефрина, у превенцији хемодинамских поремећаја код планираног царског реза у спиналној анестезији.

У складу са основним циљем постављени су следећи помоћни циљеви:

1. Утврдити ефекте задатих доза ефедрина и фенилефрина на крвни притисак, срчану фреквенцу, ударни и минутни волумен срца, као и на системски васкуларни отпор, коришћењем континуираног неинвазивног хемодинамског мониторинга.

2. Утврдити супериорност континуираног неинвазивног хемодинамског мониторинга у односу на стандардни мониторинг регистровањем хипотензивних епизода које стандардни монитор неће забележити.
3. Проценити какво је дејство ефедрина и фенилефрина на физикални статус новорођенчета праћењем Apgar scor-a
4. Утврдити утицај испитиваних симпатикомиметика на статус утеро-плацентарне циркулације и оксигенацију новорођенчета, мерењем гасних анализа умбиликалне крви.
5. Утврдити утицај испитиваних симпатикомиметика на учесталост појаве нежељених реакција као што су мучнина, повраћање, дрхтавица током царског реза.
6. Испитати задовољство пацијенткиња два сата након царског реза и 24 сата касније, у односу на примењени протокол.
7. Дефинисати протокол који би омогућио најбезбеднији начин вођења спиналне анестезије за планирани царски рез и најповољнији исход по мајку и новорођенче.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

У току царског реза у спиналној анестезији долази до значајних хемодинамских промена. Хипотензија која се јавља у 80% случајева настаје услед блокаде симпатичких влакана у области захваћеној анестезијом. Последица тога је промена вредности хемодинамских параметара: preloada, ударног волумена срца (stroke volumen-SV), минутног волумена срца(cardiac output-CO) и периферног васкуларног отпора. Услед тога може се током анестезије развити и хипоперфузија периферије, са развојем кисеоничног дуга, што се неповољно одражава на утеро-плацентарни крвоток и фетус. 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 порођаја. Најчешће коришћени лекови за ове мере хемодинамске опимизације су ефедрин и фенилефрин. Не постоји у стручној литератури усвојен протокол давања наведених лекова. Велика је шароликост примењених доза и начина давања. Број царских резова се повећава како у свету, тако и у нашој земљи. „The National Sentinel Caesarean Section Audit“ наводи да је број царских резова у Енглеској и Велсу порастао са 9% у 1980. години на 21% у 2001. години . Због знатно већег процента морбидитета и морталитета у општој анестезији, препорука је да се планирани царски рез ради у регионалној анестезији. У UK се у регионалној анестезији ради 91% планираних царских резова и 77% хитних . Сходно томе, од великог је значаја направити протокол који ће се базирати на подацима добијеним мерењем хемодинамских параметара помоћу континуираног неинвазивног мониторинга. У научним радовима не постоји јасна дефиниција хипотензије у спиналној анестезији за царски рез. Klohr S је урадио велику студију и закључио да се најчешће користи појам хипотензија за систолни артеријски притисак (sAP) < 100mmhg, или мањи од 80% почетног. Хипотензија код пацијенткиња доводи до мучнине, повраћања, вртоглавице, чак и респираторних сметњи, а код фетуса пад рН умбиликалне крви. NICE guidelines for caesarean section у UK наводи обавезну примену течности, фенилефрина или ефедрина у превенцији хипотензије. C.Hies и сарадници су урадили студију где су у исто време на истој руци мерили крвни притисак помоћу континуираног неивазивног мониторинга (CNAP) и осцилометријски, циклично на три минута. У 91% пацијенткиња је регистрована хипотензија CNAP и

55% осцилометријски. Новорођенчад хипотензивних мајки су имали знатно нижи рН умбиликалне крви.

Многи стручни радови показују да коришћење ефедрина доводи до феталне ацидозе, што је описао и Ngan Kee у својој студији. За разлику од ефедрина, бројне студије у којима је коришћен фенилефрин су показале одличан исход новорођенчета, упркос релативно честом пролазном повећању АР и смањењу срчане фреквенце.

Утицај спиналне анестезије, ефедрина и фенилефрина на хемодинамске параметре као што су СО, SVR, SV могуће је испитивати инвазивним или неинвазивним хемодинамским мониторингом.

Langesaeter E. је код четири групе пацијенткиња за царски рез у спиналној анестезији мерио АР, SV, СО и SVR помоћу LiDco plus инвазивног монитора и испитивао утицај дозе локалног анестетика комбинованог са суфентанилом и континуиране инфузије фенилефрина на хемодинамску стабилност породиља. Према његовим резултатима најстабилнија група је била она која је добила малу дозу локалног анестетика (7mg bupivacain + 4µg sufente) и континуирану инфузију фенилефрина.

W. Mon и сарадници су испитивали утицај инфузија ефедрина(Е) и фенилефрина(Ф) на СО неинвазивним континуираним хемодинамским монитором. Код Ф групе је значајно нижи СО у односу на базалне вредности у 10. и 15.мин. након спиналне анестезије, за разлику од Е групе где су вредности као почетне. Код пацијенткиња које добијају инфузију фенилефрина срчана фреквенца је у високој корелацији са СО.

N.Manimekalai је неинвазивним биоимпеданца монитором испитивао хемодинамске параметре и наводи да се вредности СО директно рефлектују на утероплацентарну перфузију.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као клиничка, проспективна, рандомизована.

Радиће се 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. Обухватиће 76 пацијенткиња које ће бити подељене у две групе и које ће дати писану сагласност за учествовање у студији.

У поступку планиране рандомизације пацијенткиње ће бити изабране коришћењем компјутерски генерисане нумеричке рандом табеле(табеле случајних бројева).

2.7.2. Популација која се испитује

У овој студији учествоваће пацијенткиње прворотке или вишеротке, у деветом месецу трудноће, са једним плодом, код којих се планира царски рез и са којима је анестезиолог обавио разговор дан пре операције, тако да оне пристају да учествују у студији и то потврђију у писаној форми.

2.7.3. Узорковање

Критеријум за укључење у студију биће:

1. старосна доб пацијенткиње од 18-40 година,
2. ASA 1 или 2 физикални статус пацијенткње (American Society of Anesthesiologists),
3. један плод.

Искључујући критеријуми су:

1. гестацијска недеља < 36,
2. кардиолошка обољења, хипертензија, прееклампсија, неуролошка обољења, васкуларна обољења породиње.
3. телесна тежина испод 50kg и преко 100kg, телесна висина испод 150cm
4. постојање контраиндикација за спиналну анестезију (коагулопатија, тромбоцити < 100×10^3 , инфекција на месту убода за спиналну анестезију, алергија на локалне анестетике).

Пацијенткиње ће бити подељене у две групе:

Прва група (Ф) ће добијати фенилефрин у инфузији у дози од $25 \mu\text{g}/\text{min}$, са почетком 2 минута пре добијања спиналне анестезије. Болус доза ће бити $50 \mu\text{g}$ iv.

Друга група ће добијати инфузију ефедрин (Е) у дози од $5 \text{mg}/\text{min}$, након добијања спиналне анестезије. Болус доза ће бити 5mg iv.

Обе инфузије ће се администрирати преко Argus 600S инфузионих пумпи. Болус дозе ће се припремити у посебним шприцевима са разблажењем $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ за фенилефрин и $5 \text{mg}/\text{ml}$ за ефедрин.

Почетна вредност AP и пулса ће бити средња вредност од три узастопна мерења у операционој сали у лежећем положају, са операционим столом нагнутим за 15 степени на лево и без претходног укључивања инфузије.

Брадикардија ће подразумевати вредности срчане фреквенце < $60/\text{min}$.

Хипотензије ће бити дефинисана као пад систолног притиска за >20% од почетног.

Све пацијенткиње ће добити премедикацију Ranitidin 50mg iv 1 сат преоперативно.

Потребно је да пацијенткиња има пласиране две iv каниле. Једна ће се користити за инфузију кристалоида, а друга за инфузију вазопресора. Пацијенткиња ће на операционом столу заузети леђни положај са нагибом стола на леву страну за 15° . Тада ће се одредити почетни параметри AP, пулс, електрокардиограм (ЕКГ), SatO₂ на монитору Dash 4000. Затим се укључује континуирани неинвазивни хемодинамски мониторинг који сем наведених параметара одређује и вредности SV, CO, SVR. То ће омогућити монитор LiDCO Rapid CNAP чији рад се базира на израчунавању номиналних вредности ударног волумена срца и срчане фреквенце из таласног облика артеријског притиска пацијента коришћењем PulseCO algoritam. Након одређивања почетних параметара све пацијенткиње ће добити 500ml Хартмановог раствора у брзој инфузији, а затим се наставља лагана инфузија Хартмановог раствора. Спиналну анестезију ће добити у седећем положају. Користиће се „pencil point“ спинална игла од 25G. У L2/3 или L3/4 простор добиће 2,2-2,5ml bupivacain-spinal 0.5%. Затим се враћа у претходни положај, леђни, са операционим столом нагнутим 15° на леву страну.

Два минута пре давања спиналне анестезије Ф групи се укључи инфузија фенилефрина $25 \mu\text{g}/\text{min}$ и по давању анестезије се наставља $25 \mu\text{g}/\text{min}$ наредних три минута. Даље се инфузија наставља у истој дози ако је систолни притисак као у почетним вредностима, или нижи. Ако је у два узастопна записа систолни притисак нижи од почетног за > 20%, даје се болус фенилефрина $50 \mu\text{g}$ iv. У случају брадикардије и нижих вредности систолног притиска, наставља се инфузија фенилефрина и даје $0,5 \text{mg}$ Atropina. Брадикардија са систолним притиском који је на почетним или већим вредностима захтева искључивање инфузије фенилефрина. Ако вредности систолног притиска буду веће од базалног за > 20%, инфузија фенилефрина се искључује. Инфузија ефедрин се укључује Е групи након давања спиналне анестезије и то у дози $5 \text{mg}/\text{min}$, прва три минута. Даље се наставља у истој дози ако је систолни притисак једнак, или нижи од почетног. Ако је у два узастопна записа систолни притисак нижи

за > 20% онда се даје и болус доза од 5 mg iv. У колико је систолни притисак већи од почетног инфузија ефедрина се искључује.

Dash 4000 монитор ће континуирано показивати EKG, SatO₂, а AP ће мерити циклично на 3 минута. LiDCO Rapid CNAP ће континуирано мерити хемодинамске параметре. Вредности CO, SV, SVR ће се посебно анализирати након добијања брзе инфузије Хартмановог раствора, у моменту инцизије материце и порођаја, када пацијенткиња добије окситоцин и на крају операције.

Од давања спиналне анестезије мери се висина сензорног блока помоћу вате натопљене хладном водом, или алкохолом. Моторни блок се одређује помоћу Bromage scor. На крају операције се поново одређује висина сензорног и јачина моторног блока. Нежељене појаве као што су мучнина, повраћање, вртоглавица, дрхтавица, респираторне сметње евидентираће се у карти анестезије.

У колико пулсна оксиметрија покаже вредности SatO₂ ниже од 96% пацијенткиње ће добити 4 l/min O₂.

Радиће се гасне анализе из умбиликалне крви (pH, PO₂, PCO₂, BE). Анализираће се Argar scor у 1. и 5. минуту.

Мериће се 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.

Након операције и 24 сата после, анестезиолог ће замолити пацијенткињу да искаже свој степен задовољства као врло задовољна, задовољна, незадовољна, врло незадовољна и да то образложи својим коментаром у писаној форми.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Зависне нумеричке варијабле су: минутни волумен срца-CO(l/min), систолни артеријски притисак- sAP(mmHg), pH умбиликалне крви.

Независне, нумеричке, варијабле су: срчана фреквенца(бр.откуцаја/мин), ударни волумен срца- SV(ml), системски васкуларни отпор-SVR(dyn s/cm⁵), SatO₂(%), TM(kg), TV(cm), PO₂(kPa), PCO₂(kPa), BE(mEq/l), временски период од давања спиналне анестезије до засецања коже(min), од инцизије утеруса до порођаја(min), од давања спиналне анестезије до порођаја(min), укупно време трајања операције(min).

Независне ординалне варијабле су Argar scor(1-10), задовољство пацијенткиња(1-4). Збуњујуће варијабле: мучнина, повраћање, вртоглавица, дрхтавица.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Одређена снага од 90% пре почетка студије (*a priori*), резултат је процене за адекватну величину узорка и потребну упоредивост са досадашњим, сличним истраживањима. Вероватноћа грешке типа 1 (алфа), односно критеријум статистичке значајности $p < 0.05$, прихваћен је у овом истраживању, као и у већини других, медицинских научно-истраживачких студија. При коришћењу свих статистичких тестова, поред вредности теста, израчунава се и р-вредност. Када је она мања од 0.05 закључује се да разлика која постоји између две групе испитиваног узорка репрезентује праву разлику која постоји и у популацији. Разлике између група утврђиваће се на основу типа варијабли

и врсти расподела па ће се применити адекватни параметарски и непараметарски тестови.

Претходна испитивања су показала да је минутни волумен срца (CO) најпоузданији представник хемодинамског континуираног мониторинга при спиналној анестезији код планираних царских резова. Због тога је овај параметар изабран за репрезента исхода (зависна варијабла), у примени оба упоређивана симпатикомиметика – ефедрина и фенилефрина.

Процењена варијабилност (стандардна девијација-Сд) овог параметра у популацији се креће од 0.5-0.6 l/min, а очекује се да ће постојати значајна разлика овог параметра у исходу примене упоређиваних група.

На основу одређене снаге студије од 90%, процењене варијабилности основног обележја упоређења између група (Сд=0.56 l/min) и нивоа статистичке значајности $p < 0.05$, одређена је величина узорка. Потребна величина група у студији, одређена графички помоћу номограма Алтмана (13) и потврђена применом формуле, определена је са укупно 76 пацијенткиња (по 38 у свакој групи, или минимално по 34, али је овај минимални број повећан због потенцијалне могућности да нека од пацијенткиња буде искључена из мониторинга).

2.7.6. Статистичка обрада података

Прикупљени подаци биће систематизовани и обрађени на персоналном рачунару уз примену стандардних статистичких процедура (SPSS ver 19.0 IBM Corp.) и наменски урађених програма. У анализи ће се разматрати релевантни параметри и обележја дефинисани циљевима истраживања и претпостављеним хипотезама.

Примениће се следеће методе статистичке обраде: прикупљање и статистичко сређивање података, табеларно-графичко представљање резултата, Колмогоров-Смирнов тест нормалности расподеле, анализа сигнификантности разлика обележја применом параметарских и непараметарских тестова: χ^2 (Che Square) тест, Студент t-тест, Mann-Whitney U-тест, Tukey-Kramer post-hoc анализа, ANOVA процедура у анализи варијансе; корелациона анализа (Pearsonov коефицијент корелације), регресиона анализа.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Према задатим протоколима очекује се да sAP буде у препорученом опсегу +/- 20% од базалних вредности. Не очекује се разлика у инциденци хипер или хипотензивних епизода између група. У Ф групи се очекује смањење срчане фреквенце и CO, за разлику од Е групе у којој се може очекивати тахикардија и одржавање CO на базалне вредности. Након брзе инфузије кристалоида пре давања анестезије се може очекивати пораст SV, CO, SVR. У гасним анализама умбиликалне крви у Е групи могу се очекивати знатно ниже вредности рН и негативан ВЕ у односу на Ф групу, што се може одразити на физикални статус новорођенчета- Apgar scor. Код угроженог утероплацентарног протока услед хипотензије и последичне хипоперфузије, такође се може очекивати фетална ацидоза. Не очекује се значајна разлика у инциденци мучнине и повраћања између група.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

У оквиру докторске дисертације обавиће се клиничко, проспективно, рандомизовано истраживање. Обухватиће 76 пацијенткиња које задовољавају улазне критеријуме и које су дале писану сагласност за учествовање у студији. Пацијенткиње ће бити подељене у две једнаке групе. Једна група ће добијати инфузију ефедрина, друга инфузију фенилефрина у току планираног царског реза у спиналној анестезији. Циљ ове студије је утврдити ефикасност и безбедност примене континуиране инфузије симпатикомиметика (ефедрина и фенилефрина) у превенцији хемодинамских поремећаја у току планираног царског реза у спиналној анестезији. Мериће се следећи хемодинамски параметри: АР, срчана фреквенца, CO, SV, SVR коришћењем неинвазивног хемодинамског монитора LiDCO Rapid CNAP за континуирано мерење. Користиће се и стандардни мониторинг преко кога ће се пратити ЕКГ запис, срчана фреквенца, Sat O₂, као и осцилометријско мерење АР.

Утврдиће се какво је дејство ефедрина и фенилефрина на физикални статус новорођенчета праћењем Аргар scor-а, као и утицај испитиваних симпатикомиметика на статус утеро-плацентарне циркулације и оксигенацију новорођенчета, мерењем гасних анализа умбиликалне крви.

Резултати ове студије биће од користи у дефинисању протокола давања симпатикомиметика током царског реза у спиналној анестезији, што би било од великог клиничког значаја за безбедност породиље и исход новорођенчета.

3. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука за ужу научну област Хирургија. Проф. др Јасна Јевђић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1. Компетентност ментора

1. **Jevđić J**, Šurbatović M, Filipović N, Radaković S. Specificnosti imunskog odgovora u uro-sepsi. Vojnosanitetski pregled 2006; 63:601-604

2. **Jevđić J**, Šurbatović M, Drakulić Miletić S, Vukićević V. Primena novih terapijskih strategija u lečenju sepse i septičkog šoka u Jedinici intezivnog lečenja Kliničkog centra u Kragujevcu. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2008; 136(5-6):248-252

3. Šurbatović M, Radaković S, Jevtić M, Filipović N, Romić P, Popović N, **Jevđić J**, Grujić K, Đorđević D. Predictive value of serum bicarbonate, arterial base deficit/excess and SAPS3 Score in critically ill patients. General Physiology and Biophysics 2009; 28:271-276 (0.741) IF 0.741 (1.146-2010)

4. **Jevđić J**, Šurbatović M, Drakulić Miletić S, Žunić F. Duboka sedacija dece midazolamom i propofolom tokom ambulantnog snimanja mozga magnetnom rezonancom. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(10):842-845. (0.179) (0.199-2010) (0.21-2012)
5. Drakulić Miletić S, Tončev G, **Jevđić J**, Jovanović B, Čanović D. The fatigue and depression in multiple sclerosis: correlation with quality of life. *Archives of Biological Sciences* 2011;63(3):617-622. (0.360) (0.791-2012)
6. Đorđević D, Šurbatović M, Ugrinović Đ, Radaković S, **Jevđić J**, Filipović N, Romić P, Jovanović D. Novi aspekti patofiziologije sepse kod kritično obolelih. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(1):58-68. (0.210)
7. **Jevđić J**, Šurbatović M, Raffay V, Fišer Z, Jovanović D. Najvažnije promene u preporukama za kardiopulmonalnu resuscitaciju Evropskog resuscitacionog saveta 2010. god. u oblasti osnovne i napredne podrške životu kod odraslih. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(3):265-269. (0.210)
8. Radovanovic D, Matovic Z, Canovic D, Cvetkovic A, Spasic M, Milosevic B, Pavlovic M, Vojinovic R, Stankovic V, **Jevdjic J**. Multiple esophageal cancer and balloon dilatation of late postoperative stenosis. *HelthMED* 2012; 6(9):3169-3173. IF 0.393 (2011)
9. Veljović M, Mihajlović I, Subota V, Antunović M, **Jevdjic J**, Udovičić I, Popadić A, Vulović T. Effect of pretreatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on hematological parameters and platelets aggregation in patients during elective coronary artery bypass grafting. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(4):396-402. (0.269)
10. Pesovic J, Milosevic B, Canovic D, Cvetkovic A, Milosavljevic M, **Jevdjic J**, Pavlovic M, Petrovic M. Cancer of ectopic parathyroid gland presentation of the disease with a case report. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6(3):227-230. (1.422)
11. Surbatovic M, **Jevdjic J**, Veljovic M, Popovic N, Djordjevic D and Radakovic S. Immune response in severe infection: Could life-saving drugs be potentially harmful? *The Scientific World Journal* 2013. //dx.doi.org/10.1155/2013/961852 (1.219) (1.73-2012)
12. Surbatovic M, Veljovic M, **Jevdjic J**, Popovic N, Djordjevic D and Radakovic S. Immunoinflammatory response in critically ill patients: severe sepsis and/or trauma. *Mediators of Inflammation* 2013.//dx.doi.org/10.1155/2013/362793 (2.417) (3.882-2012)
13. Raffay V, Chalkias A, Lelovas P, Karlis G, Koutsovasilis A, Papalois A, **Jevdjic J**, Fiser Z, Xanthos T. Addition of glucagon to adrenalin improves hemodynamics in porcine model of prolonged ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med* 2014; 32(2):139-43. doi:/10.1016/j.ajem.2013.10.030 (1.274)
14. Novović M, **Jevdjic J**. Prediction of mortality with unmeasured anions in critically ill patients on mechanical ventilation. *Vojnosanit Pregl Vojnosanit Pregl* 2014; 71(10):936-941. (0.292)

15. Djordjevic D, Pejovic J, Surbatovic M, **Jevdjić J**, Radakovic S, Veljovic M, Peric A, Andjelic T, Popovic N. Prognostic value and daily trend of interleukin-6, neutrofil CD64 expression, C-reactive protein and lipopolysaccharide-binding protein in critically ill patients: reliable predictors of outcome or not? J Med Biochem 2015; 34:1-9. (1.045)
16. Zeba S, Šurbatović M, Marjanović M, **Jevdjić J**, Hajduković Z, Karkalić R, Jovanović D, Radaković S. Efficacy of external warming in attenuation of hypothermia in surgical patients. Vojnosanit Pregl 2015; DOI: 10.2298/VSP150330032Z. (0.292)
17. Surbatovic M, Popovic N, Vojvodic D, Milosevic I, Acimovic G, Stojicic M, Veljovic M, Jevdjić J, Djordjevic D and Radakovic S. Cytokine Profile in Severe Gram-Positive and Gram-Negative Abdominal Sepsis. Scientific Reports 2015. DOI: 10.1038/srep11355 (5.578)
18. Pearse R, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft AR, for the European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7day cohort study. Lancet 2012; 380:1059-65. (39.06)
19. Kendrisic M, Surbatovic M, Đorđević D, Jevđić J. Analgesic Efficacy and Safety of four different anesthesia/postoperative analgesia protocols in patients following total hip arthroplasty. Vojnosanit pregl 2016 DOI: 10.2298/VSP160225099K M23 IF 0.355 (2015) [link](#)
20. Kendrisic M, Surbatovic M, Đorđević D, Jevđić J. Surgical stress response following hip arthroplasty regarding choice of anesthesia and postoperative analgesia. Vojnosanit pregl 2016 DOI: 10.2298/VSP160416153K M23 IF 0.355 (2015) [link](#)

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Ужа научна област: Клиничка и експериментална хирургија

5. Научна област чланова комисије

- 1. Проф. др Драгче Радовановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник;
- 2. Проф. др Мирјана Варјачић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан;
- 3. Проф. др Биљана Миличић**, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан;

Закључак и предлог комисије

1. На основу увида у резултате досадашње научно - истраживачке активности и публиковане радове др Александре Вукотић, комисија закључује да кандидат поседује одговарајуће компетенције и да испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ да утврди ефикасност и безбедност примене континуиране инфузије ефедрина и фенилефрина у превенцији хемодинамских поремећаја код царског реза у спиналној анестезији.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Александре Вукотић бити од великог научног и практичног значаја у смислу дефинисања протокола коришћења симпатикомиметика, који би омогућио најбезбеднији начин вођења спиналне анестезије за планирани царски рез.
4. Комисија предлаже Наставно научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др Александре Вукотић под називом: „**Хемодинамски ефекти примене различитих симпатикомиметика током планираног царског реза у спиналној анестезији**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Драгче Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, председник

2. Проф. др Мирјана Варјачић, редновни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан

3. Проф. др Биљана Миличић, ванредни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Медицинска статистика и информатика, члан

Крагујевац, 17.07.2017.год.