

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО–НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

Година:	03.12.18	Полугодишња:	
05	14496/2-2		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-774/38 од 10.10.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације, кандидата **Славице Крушић** под називом:

“Контрола порођајног бола епидуралном аналгезијом и постпартална депресија”

На основу одлуке Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, формирана је Комисија у 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 Јасна Јевђић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. **Проф. др Гордана Мандић**, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан.

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

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат **Славица Крушић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Славица Крушић је рођена 24.05.1968. године у Приштини. Дипломирала је на Медицинском факултету Универзитета у Приштини 1994. године. Специјалистичке студије из области анестезиологије са реаниматологијом завршила је 2001. године на Војномедицинској академији у Београду. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је школске 2011/12 године, изборно подручје Хумана репродукција и развој. У току студија положила је све испите предвиђене планом и програмом, укључујући и усмени докторски испит 27 јануара 2014. године. Запослена је на Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт“ у Београду, као лекар специјалиста анестезиологије са реаниматологијом на одељењу анестезије и интензивне терапије.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов:

“Контрола порођајног бола епидуралном аналгезијом и постпартална депресија”

Предмет:

Постпартална депресија је поремећај расположења нејасне етиологије. Новија истраживања указују на повезаност контроле порођајног бола епидуралном аналгезијом и појаве постпарталне депресије, али улога епидуралне аналгезије није довољно јасна. Инструмент мерења који се најчешће користи за процену симптома постпарталне депресије је Единбуршка скала постнаталне депресије (*Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)*).

Хипотезе:

Примарна хипотеза студије је да је вредност скорa на Единбуршкој скали постнаталне депресије значајно нижа у групи породиља са епидуралном аналгезијом у односу на групу без епидуралне аналгезије.

Секундарне хипотезе ове студије су:

1. Породиље са епидуралном аналгезијом имају нижу вредност скова на *EPDS* скали у првој недељи након порођаја.
2. Породиље без епидуралне аналгезије имају вишу вредност скова на *EPDS* скали у првој недељи након порођаја.
3. Породиље са епидуралном аналгезијом имају нижу вредност скова на *EPDS* скали у шестој недељи након порођаја.
4. Породиље без епидуралне аналгезије имају вишу вредност скова на *EPDS* скали у шестој недељи након порођаја.
5. Јачина порођајног бола на нумеричкој скали бола (Numeric Rating Scale (*NRS*)) већа је код породиља које су се породиле без епидуралне аналгезије.
6. Процент смањења бола у порођају током времена (Percent Improvement in Pain (*PIP*)) је у директној негативној повезаности са ризиком од појаве постпарталне депресије.
7. Породиље са епидуралном аналгезијом имају вишу вредност скова на Вербално–нумеричкој скали бола (*Verbal Numerical pain score (VNPS)*) која оцењује задовољство породиља искуством порођаја.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

У току студија, кандидат Славица Крушић је објавила рад у целини у часопису категорије M52, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације.

Релевантна референца:

1. Krusic S, Nikolic B, Maglic R. Combined spinal-epidural anesthesia in a patient with spinal muscular atrophy type II undergoing cesarean section: A case report. *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi: 10.2298/VSP180224074K **M23**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Постпартална депресија је поремећај расположења чија учесталост варира од 6.5%–21.9% породиља у различитим деловима света. Етиологија постпарталне депресије је и даље нејасна, а новија истраживања указују на повезаност порођајног бола и постпарталне депресије. Епидурална аналгезија је најефикаснија и једна од најчешће коришћених метода

за контролу порођајног бола. Претпоставка је да мајке са мањим интензитетом бола у току порођаја имају смањени ризик од постпарталне депресије дефинисане скором Единбуршке скале постпарталне депресије.

2.5.Значај и циљ истраживања

Примарни циљ ове студије је да утврди да ли контрола бола са епидуралном аналгезијом током вагиналног порођаја смањује ризик од настанка постпарталне депресије. У складу са главним циљем постављени су следећи:

Секундарни циљеви:

1. Испитати и упоредити симптоме депресије након порођаја са епидуралном аналгезијом у првој и шестој недељи након порођаја.
2. Упоредити симптоме депресије у првој и шестој недељи након порођаја без епидуралне аналгезије.
3. Испитати и упоредити симптоме депресије код обе групе у првој и шестој недељи након порођаја.
4. Испитати и упоредити јачину бола у току порођаја у обе групе.
5. Испитати и упоредити проценат смањења бола у порођају током времена у групи која је примила епидуралну аналгезију.
6. Испитати и упоредити задовољство контролом бола са епидуралном аналгезијом.
7. Испитати и упоредити задовољство искуством порођаја у обе групе.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Резултати досадашњих истраживања у којима је упоређивана заступљеност депресије након порођаја са и без епидуралне аналгезије указују на смањену стопу развоја постпарталне депресије у групи са епидуралном аналгезијом. Труднице без аналгезије у порођају су имале готово 3 пута већи ризик од депресије у првој недељи у односу на групу порођаја уз епидуралну аналгезију/парацервикални блок, док статистички значајна разлика није постојала четири месеца након порођаја. Труднице са јаким порођајним боловима су биле под 3 пута већим ризиком за постпарталну депресију и 2,5 пута већим ризиком за стални бол у 8 недељи у поређењу са оним које су имале благе порођајне болове.

Студија спроведена у Кини 2014. године, која је пратила 214 нулипара дошла је до закључка да се постпартална депресија се јавила скоро 2,5 пута мање код трудница које су примиле епидуралну аналгезију у односу на оне које нису. Психофизичка припрема трудница и дојење након порођаја такође су били повезани са смањеним ризиком од постпарталне депресије.

Ретроспективно истраживање из 2017. године у ком је била укључена 201 трудница такође указује на значај контроле бола и смањени ризик за појаву постпарталне депресије. У даатој студији је за процену квалитета контроле бола коришћен проценат смањења бола током времена (Percent Improvement in Pain (*PIP*)) у току порођаја, након примене епидуралне аналгезије, који је био у директној негативној повезаности са ризиком од појаве постпарталне депресије.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као проспективна опсервациона кохортна студија и обухватиће труднице у термину порођаја (са територије Републике Србије) у периоду од 1. јуна 2018. год. до 1. септембра 2018. год. у Гинеколошко–акушерској клиници “Народни фронт“ у Београду. За истраживање је добијена сагласност Етичког одбора Гинеколошко–акушерске клинике “Народни фронт” број 05006–2018–9805. Студија ће анализирати 117 пацијенткиња.

2.7.2. Популација која се истражује

У истраживање ће бити укључене пунолетне труднице са здравом једноплодном трудноћом у термину порођаја (гестацијске старости 37 и више недеља), у активној фази порођаја (са 5–8 регуларних контракција у дестоминутном интервалу забележених токограмом и дилатацијом грлића већом од 2 цм). Испитанице ће бити укључене у студију након процене подобности за укључење, детаљног информисања о сврси и начину извођења истраживања и потписивања формулара Информисаног пристанка.

2.7.3. Узорковање

За укључивање у студију пацијенткиње треба да задовоље све укључујуће и да немају ни један искључујући критеријум.

Критеријуми за укључивање: (1) здрава трудноћа (2) једноплодна трудноћа, (3) гестацијска старост 37 и више недеља, (4) дилатација од 2 цм до 5 цм, (5) планиране за вагинални порођај.

Критеријуми за искључивање биће: (1) животна доб млађа од 18 година, (2) нежељена трудноћа, (3) вишеплодна трудноћа, (4) озбиљне болести плода, (5) психијатријски поремећаји дијагностиковани пре и у току трудноће, (6) тешке болести мајке, (7) анемија, (8) злоупотреба лекова, алкохола, илегалних супстанци (9) контраиндикације за епидуралну аналгезију, (10) непознавање српског језика и писма.

Труднице ће бити подељене у две групе:

1. Група–које ће примити епидуралну аналгезију у порођају.
2. Група–које су одлучиле да избегну епидуралну аналгезију у порођају.

Епидурални катетер ће се пласирати техником губитка отпора физиолошким раствором, у нивоу L3/4, након чега ће се дати тест доза лидокаина 1,5% са епинефрином 1:200,000 (3 мЛ), а затим болус епидуралног бупивакаина 0,1% са фентанилом 2 $\mu\text{г}/\text{мЛ}$ (10 мЛ) при дилатацији грлића од 2 цм до 5 цм. Потом ће се дати болус од 10мл и укључити континуирана епидурална аналгезија бупивакаином 0,1% са фентанилом 2 $\mu\text{г}/\text{мЛ}$ на 12 мЛ/х. Болус од 10 мл ће се додавати по захтеву пацијента, ако је *NRS* скор већи од 4, максимално два болуса/х. Уколико након додавања болуса *NRS* резултат буде изнад 5, епидурални катетер ће бити репласиран. Током порођаја, трудница ће оцењивати јачину порођајног бола. Резултати болова на *NRS* скали биће бележени пре аналгезије и то ће бити почетна вредност јачине бола, затим 10 минута, 30 минута, сат, два, три или више после примене епидуралне аналгезије, као и при дилатацији од 10 цм. Одређиваће се и *PIP* за чије израчунавање ће бити неопходне оцене јачине бола *NRS*, најмање у три тренутка након примене епидуралне аналгезије.

Труднице, које нису примиле епидуралну аналгезију, оцењиваће јачину бола када цервикална дилатација достигне 2 цм до 5 цм и при дилатацији од 10 цм.

Процена расположења и симптома депресије ће се радити у првој (трећег дана) и шестој недељи након порођаја и вршиће се помоћу Единбуршке скале постнаталне

депресије валидиране на српском језику, у првој и шестој недељи након порођаја. Скалу испуњавају саме жене, а ради се о питањима њиховог тренутног расположења и депресивне симптоматологије. Вредност скорa од ≥ 10 и више у шестој недељи након порођаја указиваће на ризик за појаву постпарталне депресије.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Зависна варијабла: Процена присуства симптома депресије на *EPDS* скали (у два времена: у првој и шестој недељи након порођаја). Зависна варијабла би била бинарног типа, а cut-off вредност за присуство ризика за појаву постпарталне депресије је скор 10 и више на *EPDS* скали у првој и шестој недељи након порођаја.

Независне варијабле:

1. Основне карактеристике трудница: године старости, индекс телесне масе пре трудноће и пре порођаја (*BMI*), пушачки статус, образовање, брачно стање, радни статус, тип насеља, социоекономски статус, психо-физичка припрема трудница, гестациона старост, гравидитет, паритет, начин завршетка порођаја, руптура перинеума, Апгар скор у првој и другој минути, трајање порођаја).
2. Употреба епидуралне аналгезије у порођају (потреба за додавањем болуса током порођаја (*NRS* >4), као и трајање епидуралне аналгезије.
3. Процена јачине бола (*NRS* скор)
4. Процент смањења бола током порођаја и задовољство породиља контролом бола у групи са епидуралном аналгезијом.
5. Задовољство породиља искуством порођаја.
6. Процена депресије у првој и шестој недељи.
7. Дојење у првој и шестој недељи.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Преваленца епидуралне аналгезије код вагиналних порођаја на Гинеколошко- акушерској клиници „Народни фронт“ у Београду током 2017. год. била је 65,9%. Претпостављена инциденца постпарталне депресије, на основу претходних истраживања износила је 25% код трудница које су се породиле без епидуралне аналгезије, односно 10% код испитаница са епидуралном аналгезијом. Одређивање величине узорка, а на основу

тестирања разлике две пропорције, урађено је за снагу студије од 80% и вероватноћу грешке првог типа (α) од 0,05. На основу датих критеријума израчуната величина узорка износила је 99 испитаница. Због очекиваног осипања испитаница, дати узорак повећан је за 20%, па је укупна величина узорка износила 117. Услед горе наведеног, препоручени однос међу испитиваним групама је 1:3, односно 76 испитаница са епидуралном аналгезијом и 41 у контролној групи.

2.7.6. Статистичка анализа

Подаци ће бити описани (дескриптивним) и анализирани адекватним математичко--статистичким методама примереним типу и врсти података. Од дескриптивних статистичких метода за континуиране податке користиће се: средње вредности (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација, интервал варијације, интерквartilни опсег, минимална и максимална вредност), а за категоријалне податке показатељи структуре (исказани у процентима). Нормалност расподеле података тестираће се графичким (хистограм, Q–Q графикон, и детрендовани Q–Q графикон) и рачунским методама (показатељи асиметрије и спљоштености, Колмогоров–Смирнов тест). Тестирање значајности разлике учесталости категоријалних података вршиће се помоћу χ^2 теста, у виду таблица контингенције. За тестирање значајности разлике два независна узорка користиће се Студентов t тест код нормалне расподеле континуираних података, односно *Mann–Whitney U* тест, у случају да је нормалност нарушена. Повезаност зависних варијабли са независним предикторима испитиваће се уни и мултиваријантном логистичком регресијом. Ризик ће се оцењивати помоћу величине *OR (odds ratio)*, са 95% интервалом поверења. Резултати ће бити приказани у виду табела и графикона. У приказу резултата ће бити наведене вероватноће (p), а значајним ће се сматрати вредности $p \leq 0,05$. Подаци ће бити обрађени у *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* 19.0 програму.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Клинички значај аналгезије током порођаја за појаву симптома постпарталне депресије мора бити јасније дефинисан. У литератури постоје скромни подаци о повезаности епидуралне аналгезије у порођају и постпарталне депресије. Научни допринос истраживања била би јаснија слика о повезаности епидуралне аналгезије током порођаја и

појаве постпарталне депресије. Потребно је спровести већи број истраживања да би се доказала веза између квалитета контроле бола током порођаја и постпарталних поремећаја расположења. Због супростављених резултата у литератури даља истраживања била би пожељна.

2.9. Оквирни садржај дисертације

У оквиру докторске дисертације обавиће се клиничко, проспективно, рандомизовано истраживање. Обухватиће 117 пацијенткиња које задовољавају улазне критеријуме и које су дале писану сагласност за учествовање у студији. Пацијенткиње ће бити подељене у две групе. Једна група ће примити епидуралну аналгезију а друга група ће бити пацијенткиње без епидуралне аналгезије јер је нису хтеле.

Циљ ове студије је да утврди да ли постоји повезаност између контроле порођајног бола епидуралном аналгезијом и постпарталне депресије. За процену појаве симптома постпарталне депресије користиће се валидирани упитник за самопроцену–Единбуршка скала постпарталне депресије у првој и шестој недељи након порођаја. Cut-off вредност за присуство постпарталне депресије био би скор 10 и више на *EPDS* скали у првој и шестој недељи након порођаја.

С обзиром на значајне штетне последице постпарталне депресије како на мајку тако и на дете и читаву породицу, ефекти епидуралне аналгезије у порођају на појаву постпарталне депресије заслужују даља истраживања. Улога везе између квалитета контроле бола у порођају и појаве постпарталне депресије није довољно испитана, а због контрадикторности резултата претходних истраживања било би корисно урадити истраживање код нас, имајући у виду да истраживања овог типа нису вршена у Источној Европи.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. др Горана Бабића, ванредног професора Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство. Предложени проф. др Горан Бабић налази се на листи ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9 за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

Учествује у пројекату министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, као и пројекату Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

3.1. Компетентност ментора

Проф. др Горан Бабић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом.

1. Dordević NZ, **Babić GM**, Marković SD, Ognjanović BI, Stajin AS, Zikić RV, Saicić ZS. Oxidative stress and changes in antioxidative defense system in erythrocytes of preeclampsia in women. *Reprod Toxicol*. 2008; 25(2): 213-8.
2. Djordjević NZ, **Babić GM**, Marković SD, Ognjanović BI, Stajin AS, Saicić ZS. The antioxidative effect of estradiol therapy on erythrocytes in women with preeclampsia. *Reprod Toxicol*. 2010; 29(2): 231-6.
3. **Babic G**, Novokmet S, Jankovic S. Changes of platelets function in preeclampsia. *Central European Journal of Medicine*. 2011; 6(6): 696-700.
4. Sorak M, Zivanović A, Varjacić M, Lukić G, **Babić G**. The ultrasonographic diagnosis of fetal encephalocele at 13th gestational week. *Vojnosanit Pregl*. 2010; 67(1): 69-72.
5. Janković SM, Pejčić AV, Milosavljević MN, Opančina VD, Pešić NV, Nedeljković TT, **Babić GM**. Risk factors for potential drug-drug interactions in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2017; doi: 10.1016/j.jcrc.2017.08.021.
6. **Babic GM**, Markovic SD, Varjacic M, Djordjevic NZ, Nikolic T, Stojic I, Jakovljevic V. Estradiol decreases blood pressure in association with redox regulation in preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2018; 40(3): 281-6.
7. Ružić Zečević D, Folić M, Tantoush Z, Radovanović M, **Babić G**, Janković SM. Investigational cannabinoids in seizure disorders, what have we learned thus far? *Expert Opin Investig Drugs*. 2018. doi: 10.1080/13543784.2018.1482275.

4. Научна област дисертације

Научна област: Медицина. Изборно подручје: Хумана репродукција и развој

5. Научна област чланова комисије

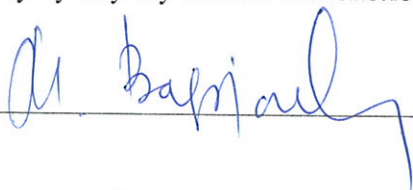
1. Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник;
2. Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
3. Проф. др Гордана Мандић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

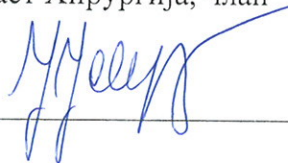
На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, кандидат **Славица Крушић**, испуњава законске и статутарне услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Комисија предлаже Наставно–научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Славице Крушић**, под називом “Контрола порођајног бола епидуралном аналгезијом и постпартална депресија” и одобрени њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

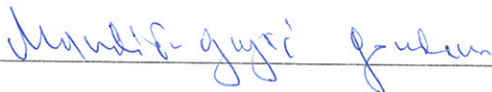
Проф. др Мирјана Варјачић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Гинекологија и акушерство, председник



Проф. др Јасна Јевђић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Хирургија, члан



Проф. др Гордана Мандић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан



У Крагујевцу, 12.11.2018. године