

**MEDICINSKI  
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb  
81000 PODGORICA  
CRNA GORA  
Tel: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
url: [www.ucg.ac.me/medf](http://www.ucg.ac.me/medf)  
E-mail: [infomedf@ac.me](mailto:infomedf@ac.me)



**MEDICAL  
FACULTY**

Address: Krusevac bb  
81000 PODGORICA  
MONTENEGRO  
Phone: +382 20 246 651  
Fax: +382 20 243 842  
url: [www.ucg.ac.me/medf](http://www.ucg.ac.me/medf)  
E-mail: [infomedf@ac.me](mailto:infomedf@ac.me)

---

Broj: 2047/18-1  
Podgorica, 07.12.2021. godine

**Univerzitet Crne Gore  
Odbor za doktorske studije  
n/r predsjednici – prof. dr Biljani Šćepanović**

Poštovana,

U skladu sa stavom 3 člana 35, i člana 55 Pravila doktorskih studija, i tačkom 3.6 . Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i inoviranu prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Dejana Lekovića.

S poštovanjem.

**MEDICINSKI FAKULTET  
DEKAN,**  
  
**Prof. dr Miodrag Radunović**

**UNIVERZITET CRNE GORE**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**Broj:2047/18**  
**Podgorica, 06.12.2021. godine**

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 03-06.12.2021. godine donijelo je

**ODLUKU**

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Dejana Lekovića, broj: 1845 od 01.11.2021. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Uticao epiduralne analgezije sa bupivakainom i fentanilom na nivo eikosanoida i oksidacionog stresa tokom vaginalnog porodjaja**“ kandidata dr med Dejana Lekovića.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i novi obrazac Prijave radnog naziva doktorske teze (obrazac PD broj: 1845/1 od 01.11.2021. godine) , dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

**OBRAZLOŽENJE**

**Dr med Dejan Leković podnio je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom “Korelacija nivoa eikosanoida i biomarkera oksidacionog stresa kod terminskih trudnica tokom porodjaja sa i bez epiduralne analgezije” dana 29.06.2021. godine (Broj prijave: 908).**

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 24.09.2021. godine imenovao je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Dejana Lekovića u sastavu: prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić, prof. dr Saša Raičević, prof. dr Ljubica Pejakov.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložio istraživački program doktorske teze, dana 22.10.2021. godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1845 od 01.11.2021. godine.Šodno stavu 7 tačke 3.6 Vodiča za doktorske studije, kandidat je postupio po primjedbama Komisije i dostavio inoviranu verziju Prijave teme doktorske disertacije broj: 1845/1 od 01.11.2021. godine, sa izmijenjenim nazivom teme.

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 03-06.12.2021. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1845 od 01.11.2021. godine i nove Prijave broj: 1845/1 od 01.11.2021. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

**VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA**  
**PREDSJEDAVAJUĆI,**

**Prof. dr Miodrag Radunović, dekan**



## OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Dejan Leković
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	15/19
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	UTICAJ EPIDURALNE ANALGEZIJE SA BUPIVAKAINOM I FENTANILOM NA NIVO EIKOSANOIDA I OKSIDACIONOG STRESA TOKOM VAGINALNOG PORODJAJA
Na engleskom jeziku	INFLUENCE OF EPIDURAL ANALGESIA WITH BUPIVACAINE AND FENTANYL ON THE LEVEL OF EICOSANOIDS AND OXIDATION STRESS DURING VAGINAL DELIVERY
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	06.12.2021.
Naučna oblast doktorske disertacije	Anesteziologija u akušerstvu
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana polaznih istraživanja i izlaganje istraživačkog programa (ciljevi i očekivani rezultati) doktorske disertacije kandidata dr Dejana Lekovića pod nazivom: „Uticaj epiduralne analgezije sa bupivakainom i fentanilom na nivo eikosanoida i oksidacionog stresa tokom vaginalnog porodaja“ održana je 22.10.2021.godine u 10h u Sali za sastanke (dekanat) Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, i to pred komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. prof.dr Aleksandra Vuksanović-Božarić – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (predsjednik komisije),</li> <li>2. prof.dr Saša Raičević – vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (mentor i član komisije),</li> <li>3. prof.dr Ljubica Pejakov – redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore (član komisije).</li> </ol> <p>U uvodnom dijelu dvadesetominutnog izlaganja, kandidat je obrazložio temu rada, dao pregled dosadašnjih istraživanja u oblasti, predstavio metodologiju rada, pojasnio ciljeve i hipotezu istraživanja i izložio očekivane rezultate.</p> <p>Nakon izlaganja kandidata, članovi komisije su otvorili diskusiju, postavili pitanja na koja je kandidat uspješno odgovorio.</p> <p>U dogovoru sa kandidatom izvršena je korekcija naslova predložene teme istraživanja, i male korekcije i dopune u metodologiji istraživanja.</p>	

Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidat dr Dejan Leković uspješno odbranio polazna istraživanja i istraživački program doktorske disertacije sa ocjenom „A“. Takođe, članovi komisije su dali komentar da su polazna istraživanja uspješno sprovedena i da su rezultati polaznih istraživanja dobra osnova za nastavak i proširenje istraživanja kroz doktorsku disertaciju. Javna odbrana je završena u 11h.

## B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

### B1. Obrazloženje teme

Epiduralna analgezija (EA) je široko prihvaćena, sigurna i pouzdana metoda ublažavanja bolova tokom porođaja. Međutim, primjena EA može biti povezana i sa dužom drugom fazom porođaja, češćim povećanjem oksitocina, hipotenzijom i povišenom temperaturom, usled promjena u inflamatornim reakcijama majke.

Za efikasnu proizvodnju energije potreban je molekularni kiseonik ( $O_2$ ) kao akceptor elektrona u svim živim aerobnim organizmima. Efekti štetnih i visoko reaktivnih vrsta kiseonika (ROS), kao što su superoksid ( $O_2^-$ ) ili vodonik-peroksid ( $H_2O_2$ ), na ćelije ispoljavaju se kroz niz fizioloških i patofizioloških reakcija i uključeni su u patogenezu mnogih bolesti i proces starenje.

Eikosanoidi su tkivni hormoni, koji vrše kompleksnu kontrolu nad različitim sistemima u organizmu, npr. moduliraju razvoj inflamacije i imunog odgovora. Prostaglandini ( $PGE_2$ ) imaju tri glavna efekta na uterus, prvo stimulišu jaku kontrakciju glatkih mišića uterusa, drugo potenciraju kontrakcije izazvane oksitocinom, i treće istovremeno dovode do omekšavanja i dilatacije cerviksa, što nastaje na početku samog porođaja.

Tema većeg broja istraživanja do sada je bilo ispitivanje uticaja anestetika na redoks ravnotežu i produkciju ROS. Međutim, mali broj istraživanja se bavio ispitivanjem uticaja EA na međusobnu odnos i produkciju ROS i eikosanoida tokom vaginalnog porođaja.

### B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Odrediti uticaj epiduralne analgezije sa bupivakainom i fentanilom na oksidacioni stres, i na tok i ishod vaginalnog porođaja.
2. Utvrditi da nivo eikosanoida tokom porođaja u epiduralnoj analgeziji sa bupivakainom i fentanilom, utiče na tok i ishod vaginalnog porođaja.

Hipoteze:

1. Epiduralna analgezija sa bupivakainom i fentanilom utiče na smanjivanje nivoa proinflamatornih eikosanoida i oksidacionog stresa tokom vaginalnog porođaja.

### B3. Metode i plan istraživanja

Definisanje populacije i mjesta istraživanja:

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, randomizirana, opservaciona, kontrolisana klinička studija. U studiju će biti obuhvaćeno 100 trudnica koje će se porađati u porodilištu Kliničkog Centra Crne Gore, od kojih:

- 50 trudnica će se porađati vaginalno uz epiduralnu analgeziju sa bupivakainom i fentanilom,
- 50 trudnica će se porađati vaginalno bez epiduralne analgezije (kontrolna grupa).

Kriterijumi za uključivanje trudnica u studiju:

- životna dob od 20 do 35 godina,
- terminska trudnoća (37.-42.nedjelja gestacije),
- trudnoća sa jednim plodom,
- nulipare i multipare.

Kriterijumi za isključivanje trudnica iz studije (oboljenja i stanja koja utiču na redoks ravnotežu):

- gestacijski dijabetes melitus,
- hiper ili hipotireoza,

- preeklampsija
- srednje teška ili teška hipertenzija (TA > 140/90 mmHg),
- Trombofilija (na antikoagulantnoj terapiji),
- Trombocitopenija (trombociti < 80000),
- Tumori hipofize ili nadbubrežne žlijezde,
- Trudnice poslije liječenja radio ili hemioterapijom,
- Trudnice poslije IVF-a ili drugih vidova asistiranu reprodukcije,
- Trudnice koje su u toku aktuelne trudnoće bile pozitivne na Covid 19.

**Plan istraživanja:**

Trudnicama će se tokom pripreme za porođaj postaviti intravenska kanila (veličine 20G) u lijevu kubitalnu venu (zbog pozicije u kojoj se nalazi trudnica na porođajnom stolu u odnosu na monitoring-CTG), i dva puta će se uzorkovati venska krv u određenim fazama porođaja.

Prvo uzorkovanje obje grupe trudnica će biti na početku porođaja (tokom prvog porođajnog doba, uz povoljan akušerski nalaz, dilataciju cerviksa 4-6cm i regularne kontrakcije), kada trudnice ocijene jačinu bola na Numeričkoj skali 5 i više.

Drugo uzorkovanje krvi obje grupe trudnica vršiće se nakon jednog sata. To je definisano vrijeme koje je potrebno za postavljanje epiduralnog katetera, aplikovanje lokalnog anestetika i obezbojavanja trudnica (ocjena jačine bolova na Numeričkoj skali 3 i manje) koje će se poradati uz epiduralnu analgeziju.

Epiduralni kateter će se postaviti između trećeg i četvrtog lumbalnog pršljena (koristiće se tehnika gubitka otpora), i apliciraće se lokalni anestetici uz standardnu šemu doziranja (test doza 4ml 2% lidokaina, nakon 5 minuta bolus 10 ml 0,25% bupivakaina, a zatim kontinuirano 0,125% bupivakain (10ml 0,5% bupivakaina + 100 mcg fentanila do 40 ml 0,9% NaCl), brzinom 8-10 ml/h).

**Metod istraživanja:**

Za analizu eikosanoida i endokrinoloških markera venska krv će se uzimati u epruvete za izolovanje seruma – 5 ml krvi u epruvete koje sadrže inertni gel. Tokom centrifugiranja (10 minuta na 3000 obrtaja), gel formira stabilan sloj između seruma i krvnih ćelija. Nakon toga uzimaju se uzorci seruma, koji se odmah odlažu u zamrzivač (T -20°C) do postupka mjerenja.

Analiziraće se nivoi sljedećih eikosanoida:

- prostaglandini-PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>,
- prostaciklin-PGI<sub>2</sub>,
- tromboksan-TXA<sub>2</sub>,
- lekotrijeni-LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>.

Analiziraće se nivoi hormona:

- oksitocin,
- kortizol.

Za analizu biomarkera oksidacionog stresa koristiće se epruvete za izolovanje plazme - 4,5 ml krvi sa antikoagulantnim sredstvom Natrijum citratom 0,5 ml, što predstavlja odnos 1:9 (koncentracija Na citrata je 3,8% u puferskom obliku).

Odmah po uzorkovanju epruvete se odlažu u frižider za transportovanje (T 1-4°C), a najdalje 30 minuta od uzorkovanja pristupa se centrifugiranju krvi i odvajanju plazme od eritrocita. Po završetku prvog centrifugiranja uzimaju se uzorci plazme i odmah se odlažu u zamrzivač (T -20°C).

Zatim se pristupa ispiranju eritrocita u fiziološkom rastvoru, tako što se dodaje fiziološki rastvor u eritrocite u odnosu 2:1, blago se promiješa, a potom centrifugira 10 minuta na 3000 obrtaja. Supernatant se aspirira, i postupak se ponavlja još 2 puta.

Po završetku uzima se 1 ml eritrocita i dodaje se ledena destilovana voda. Na taj način se

priprema lizat eritrocita za određivanje biomarkera antioksidacione zaštite.

Analiziraće se parametri oksidacionog stresa:

1. pro-oksidacioni parametri mjereni iz plazme:
  - indeks lipidne peroksidacije - mjerena kao TBARS,
  - azot monoksid u formi nitrita ( $\text{NO}_2^-$ ),
  - superoksid anjon radikal ( $\text{O}_2^-$ ),
  - vodonik peroksid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ );
2. antioksidacioni parametri mjereni iz lizata eritrocita:
  - katalaza (CAT),
  - superoksid dismutaza (SOD)
  - redukovani glutation (GSH).

Da bismo izbjegli subjektivnost prilikom ocjene Apgar skora neonatusa (radi procjene vitalnosti neonatusa kao pokazatelja ishoda porođaja), određivaće se i dodatni biohemijski parametri iz krvi umbilikalne vene novorođenčeta (koristiće se epruvete za izolovanje plazme):

- Broj eritrocita,
- Hgb,
- Ukupni bilirubin,
- Index lipidne peroksidacije – TBARS.

Mjerenje opisanih parametara će se vršiti u regionalnoj referentnoj laboratoriji (laboratorija za kardiovaskularnu fiziologiju Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu). Transport obradenih uzoraka (jednom nedeljno će se slati) vršiće služba koja je ovlašćena za prevoz biološkog materijala (DHL) i opremljena je adekvatnim mobilnim hladnjakom ( $T -20^\circ\text{C}$ ).

Biomarkeri oksidacionog stresa će se određivati pomoću spektrofotometrijske metode upotrebom spektrofotometra marke Shimadzu UV-1800, Japan.

#### **Obrada podataka**

Predviđa se obrada podataka upotrebom odgovarajućih statističkih metoda (one-way ANOVA i two-way ANOVA), uz korišćenje kompjuterskog statističkog paketa SPSS (Statistical Package for The Social Science) – IBM SPSS Statistics verzija 23 (2021).

#### **Napomena**

Plan istraživanja je prezentovan pred Komitetom za medicinsku etiku i bioetiku Medicinskog fakulteta UCG, i dobijeno je odobrenje za nastavak istraživanja u okviru doktorske teze odlukom br. 671/5 od 26.05.2021.godine.

Dobitnik sam stipendije za izvrsnost Ministarstva nauke, za aktuelno doktorsko istraživanje, odlukom br.3172 od 31.10.2019.godine.

Trudnice koje će biti uključene u istraživanje biće detaljno informisana o namjeni i svrhi istraživanja i potpisaće saglasnost o dobrovoljnom učešću u aktuelnom istraživanju. Medicinske usluge tokom porođaja, kao i tretman i liječenje eventualnih komplikacija i neželjenog dejstva epiduralne analgezije tokom i nakon porođaja, spadaju u obavezni vid zdravstvene zaštite i nije neophodno dodatno zdravstveno osiguranje.

#### **B4. Naučni doprinos**

Rezultati istraživanja će pokazati da epiduralna analgezija utiče na povoljan i pozitivan tok i ishod vaginalnog porođaja dinamikom regulacije oksidacionog statusa i nivoa eikosanoida.

Očekuje se da će ova studija dokazati da epiduralna analgezija sa bupivakainom i fentanilom ne omogućava samo bezbolni porođaj, već da skraćuje prvo porođajno doba i povoljno utiče na tok i ishod (vitalnost neonatusa) vaginalnog porođaja.

#### **B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja**

Istraživanja predložene doktorske disertacije biće sprovedena u Kliničkom Centru Crne Gore, i

obuhvatiće trudnice koje će se porađati u porodilištu Ginekološko-akušerske klinike. Svi potrebni materijali i oprema su kandidatu dostupni i na raspolaganju, te je istraživanje finansijski i organizaciono izvodljivo.

**Mišljenje i prijedlog komisije**

Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, javnog izlaganja kandidata, i nakon diskusije, Komisija je dala pozitivnu ocjenu podobnosti doktorske teme i kandidata. Komisija je mišljenja da je kandidat dr Dejan Leković demonstrirao kompetentnost za prezentovanu temu istraživanja, da ima potencijal za samostalan istraživački rad i da je prijedlog nastavka daljeg istraživanja uspješno odbranio.

Stoga Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak istraživačkog rada na doktorskoj disertaciji.

**Prijedlog izmjene naslova**

Inicijalni naslov predložene teme: „Korelacija nivoa eikosanoida i biomarkera oksidacionog stresa kod terminskih trudnica tokom porođaja sa i bez epiduralne analgezije“ je u dogovoru sa kandidatom promijenjen u aktuelni naslov teme: „**Uticaj epiduralne analgezije sa bupivakainom i fentanilom na nivo eikosanoida i oksidacionog stresa tokom vaginalnog porođaja**“

**Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora**

Nije bilo prijedloga promjene mentora i/ili imenovanje novog mentora.

**Planirana odbrana doktorske disertacije**

Prvi kvartal 2023.godine. Studijska 2022/23.godina, zimski semestar.

**Izdvojeno mišljenje**

Nije bilo izdvojenih mišljenja članova Komisije.

**Napomena**

(popuniti po potrebi)

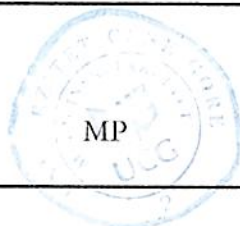
**ZAKLJUČAK**

Predložena tema po svom sadržaju <b>odgovara</b> nivou doktorskih studija	<u>DA</u>	NE
Tema je <b>originalan</b> naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	<u>DA</u>	NE
Kandidat <b>može</b> na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze	<u>DA</u>	NE

**Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata**

prof.dr Aleksandra Vuksanović-Božarić – Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore – Prodekan za nastavu	
prof.dr Saša Raičević – Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore – Klinički Centar Crne Gore	
prof.dr Ljubica Pejakov – Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore – Klinički Centar Crne Gore	

U Podgorici,  
 06.12.2021.



DEKAN

## PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
prof.dr Aleksandra Vuksanović-Božarić	1. Koje su indikacije i kontraindikacije za epiduralnu analgeziju u akušerstvu? 2. Koliki je procenat porođaja u epiduralnoj analgeziji u Kliničkom Centru CG, a koliki u bolnicama u Zapadnoj Evropi i Americi, i šta najviše na taj procenat utiče?
prof.dr Saša Raičević	1. Koliko je porođaja koji su započeti u epiduralnoj analgeziji završeno instrumentalno (vakuum ekstrakcija ili forceps) ili carskim rezom? (podaci iz literature)
Prof.dr Ljubica Pejakov	1. Koje su komplikacije epiduralne analgezije tokom vaginalnog porođaja i kako ih prevenirati i liječiti?
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
ZNAČAJNI KOMENTARI	



01.11.2021

mes 184571



**UNIVERZITET CRNE GORE**  
**Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije**

## PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr Dejan Leković
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	15/19
Ime i prezime roditelja	Slobodan Leković
Datum i mjesto rođenja	18.12.1980. Bijelo Polje, Crna Gora
Adresa prebivališta	Radoja Dakića 29/A 81000 Podgorica, Crna Gora
Telefon	069405874
E-mail	<a href="mailto:dejanlekovic@yahoo.com">dejanlekovic@yahoo.com</a> <a href="mailto:dejan.lekovic@kccg.me">dejan.lekovic@kccg.me</a>
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p><b>Mehanička ventilaciona potpora</b> za kritično oboljele pacijente Hamilton Medical Centre u Bonaduzu, Švajcarska – novembar 2017.</p> <p><b>Respiratorni monitoring pacijenata</b> za analgosedacije u Medical Simulation Centre u Majnzu, Njemačka – novembar 2016.</p> <p>Stipendista New York State Society of Anesthesiologists za <b>69<sup>th</sup> Annual PostGraduate Assembly in Anesthesiology</b> u Nju Jorku, SAD – decembar 2015.</p> <p>Dvonedeljna intenzivna <b>edukacija iz oblasti epiduralne analgezije</b> u akušerstvu, u Ginekološko-akušerskoj bolnici u Postojni, Slovenija – jul 2015.</p> <p>Jednomjesečna <b>edukacija</b> kao stipendista American-Austrian Foundation na <b>odjeljenju anestezije i intenzivne njege</b> u Danube Hospital u Beču, Austrija – maj 2015.</p> <p><b>Specijalista anesteziolog-reanimatolog</b>          Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, položen specijalistički ispit 30.10.2013. sa odličnom (5) ocjenom;  <b>Položen stručni ispit</b> – 15.09.2008.</p>

	<p><b>Doktor medicine</b> Završen Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore 30.05.2007. prosječna ocjena 8,84 (osam osamdeset četiri).</p> <p><b>Gimnazija 'Miloje Dobrašinović' Bijelo Polje</b> 1995-1999 nosilac diplome 'Luča'.</p> <p><b>Osnovna škola 'Dušan Korać'</b> 1987-1994 nosilac diplome 'Luča'.</p>
Radno iskustvo	<p>2016-2020 -Koordinator za epiduralnu analgeziju u Kliničkom Centru Crne Gore</p> <p>2015-2020 -Načelnik Odjeljenja anestezije u Kliničkom Centru Crne Gore</p> <p>2014-2016 -Ljekar omladinske fudbalske reprezentacije (U19) Crne Gore</p> <p>Okt.2013-danas -Specijalista anesteziolog-reanimatolog u Kliničkom Centru Crne Gore</p> <p>2012-2013 -Specijalizantski staž u Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog Centra Srbije u Beogradu</p> <p>2009-2012 - Specijalizantski staž na Klinici za anesteziju, intenzivno liječenje i terapiju bola u Kliničkom Centru Crne Gore</p> <p>Apr.-Okt.2009 -Ljekar u Institutu za javno zdravlje u Podgorici</p> <p>2008-2009 -Stručni saradnik i menadžer prodaje u Bayerpharm Company u Beogradu</p> <p>2007-2008 -Ljekarski pripravnički staž u Domu zdravlja u Podgorici</p>
Popis radova	<p>„Epiduralna analgezija i prirodni porodaj“ – Dejan Leković – časopis „Health“ br.6, april 2021.</p> <p>„Analgoledacija za dijagnostičke procedure“ – Dejan Leković - časopis „Medical,“ br.133, 05.maj 2020.</p> <p>„Analgoledacija u modernoj stomatologiji“ – Dejan Leković - časopis „Medical“ br. 128, 05.decembar 2019.</p> <p>„Moderna anestezija u gerijatriji“ – Dejan Leković - časopis „Medical“ br. 125, 05.septembar 2019.</p> <p>„Anestezija za carski rez“ - Dejan Leković - časopis „Medical“ br.123, 05.jun 2019.</p> <p>„Procjena nutritivnog statusa pacijenata“ – predavanje u sklopu kontinuirane medicinske edukacije, Kolašin – mart 2017.</p> <p>„Difficult airway management“ – predavanje u sklopu Fellowshipa Američko-austrijske fondacije u Salzburgu, maj 2012.</p>

<b>NASLOV PREDLOŽENE TEME</b>	
Na službenom jeziku	UTICAJ EPIDURALNE ANALGEZIJE SA BUPIVAKAINOM I FENTANILOM NA NIVO EIKOSANOIDA I OKSIDACIONOG STRESA TOKOM VAGINALNOG PORODAJA
Na engleskom jeziku	INFLUENCE OF EPIDURAL ANALGESIA WITH BUPIVACAINE AND FENTANYL ON THE LEVEL OF EICOSANOIDS AND OXIDATION STRESS DURING VAGINAL DELIVERY
<b>Obrazloženje teme</b>	
<p>Epiduralna analgezija (EA) je široko prihvaćena, sigurna i pouzdana metoda ublažavanja bolova tokom porođaja. Međutim, primjena EA može biti povezana i sa dužom drugom fazom porođaja, češćim povećanjem oksitocina, hipotenzijom i povišenom temperaturom, zbog promjena u inflamatornim reakcijama majke (1,2).</p> <p>Za efikasnu proizvodnju energije potreban je molekularni kiseonik (O<sub>2</sub>) kao akceptor elektrona u svim živim aerobnim organizmima. Efekti štetnih i visoko reaktivnih vrsta kiseonika (ROS), kao što su superoksid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ili vodonik-peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), na ćelije ispoljavaju se kroz niz fizioloških i patofizioloških reakcija i uključeni su u patogenezu mnogih bolesti i proces starenje (3).</p> <p>Eikosanoidi su tkivni hormoni, koji vrše kompleksnu kontrolu nad različitim sistemima u organizmu, npr. moduliraju razvoj inflamacije i imunog odgovora. Prostaglandini (PGE<sub>2</sub>) imaju tri glavna efekta na uterus, prvo stimulišu jaku kontrakciju glatkih mišića uterusa, drugo potenciraju kontrakcije izazvane oksitocinom, i treće istovremeno dovode do omekšavanja i dilatacije cerviksa, što nastaje na početku samog porođaja.</p> <p>Tema većeg broja istraživanja do sada je bilo ispitivanje uticaja anestetika na redoks ravnotežu i produkciju ROS (4). Međutim, mali broj istraživanja se bavio ispitivanjem uticaja EA na međusobnu odnos i produkciju ROS i eikosanoida tokom vaginalnog porođaja.</p>	
<b>Pregled istraživanja</b>	
<p>Neuraksijalne tehnike anestezije uvedene su za porođajnu analgeziju 1946. Napredak u proteklih pola vijeka doveo je do poboljšane efikasnosti i sigurnosti neuraksijalne analgezije, kao i većeg zadovoljstva žena porođajnim iskustvom.</p> <p>Lumbalna EA smatra se zlatnim standardom sa kojim se porede drugi modaliteti ublažavanja bolova tokom porođaja (5). Ova tehnika se koristi već decenijama i podrazumijeva primjenu anestetika kroz epiduralni kateter plasiran u lumbalni epiduralni prostor. Istorijski gledano, za postizanje EA korišćen je 0,2% - 0,25% bupivakain. U poslednjih nekoliko decenija, kratkotrajni lipofilni opioidni analgetici poput fentanila i sufentanila kombinovani su sa lokalnim anestetikom. Opioidi i lokalni anestetik deluju sinergistički, omogućavajući upotrebu nižih koncentracija lokalnog anestetika (bupivakain 0,0625% - 0,125%), smanjujući</p>	

tako učestalost neželjenih efekata lokalnih anestetika kao što su motorne blokade i hipotenzija majke bez uticaja na efikasnost anestezije (6).

Friedman je 1954. svakog sata pregledao 500 prvorotki, da bi stvorio krivu koja pokazuje prosječno vrijeme potrebno da se grlić materice proširi za centimetar (7). Obično se Friedmanova kriva smatra zlatnim standardom za procjenu napretka porođaja. Međutim, zabilježeno je da se Friedmanova kriva razlikuje u novije vreme (8).

Druga kriva konstruisana je 2002. godine nakon proučavanja 1329 prvorotkinja, naziva se Zhang kriva i značajno se razlikuje od Friedmanove krive (9). Prema Zhang krivoj, da bi se dilatacija grlića materice povećala sa 4 cm na 10 cm, trajanje je produženo na približno 5,5 sati za razliku od 2,5 sata zabilježenih u Friedmanovoj krivoj. Skorija istraživanja su pokazala da je neuraksijalna porođajna analgezija indukovala rano širenje grlića materice i spuštanje glave fetusa, te je stoga potrebno unaprijed planirati odgovarajuće upravljanje tokom porođaja (10).

Oksidacioni stres izazvan anestheticima može uticati na lipide, proteine i DNK, pri čemu su najosetljiviji lipidi (11). ROS u interakciji sa polinezasićenim masnim kiselinama (PUFA) formiraju visokoreaktivne lipoperokside. Reakcija ROS i lipida ima za posledicu proizvodnju aldehida poput 4-hidroksinonenala (HNE) i malondialdehida (MDA) ili jedinjenja sličnih prostaglandinu koja se nazivaju F2-izoprostani (F2-IsoPs) (12). Oksidacioni stres povezan sa primenom anestetika najčešće se kvantifikuje merenjem nivoa MDA u plazmi ili supstance koje reaguju sa tiobarbiturnom kiselinom (TBARS) (13).

Oksidaciono oštećenje proteina dovodi do njihovog funkcionalnog oštećenja ili gubitka i povećane osetljivosti na proteaze (14,15). Biomarkeri oksidativnog stresa proteina su karbonilne grupe uvedene u bočne lance aminokiselina, ali se ne mjere često u studijama oksidativnog stresa izazvanog anestheticima.

Većina živih organizama razvila je dobro integrisanu antioksidativnu odbranu za uklanjanje slobodnih radikala. Ovi mehanizmi uključuju antioksidacione enzime (superoksid dismutaza (SOD), katalaza (CAT), glutation peroksidaze (GP)) i antioksidacione molekule, (redukovani glutation (GSH), vitamini C i E i betakaroten).

Oksidacione stres može nastati kada se naruši ravnoteža između produkcije ROS i antioksidacionog kapaciteta organizma. ROS mogu da prouzrokuju unutarćelijsko oksidativno oštećenje proteina, nukleinskih kiselina i lipida kroz peroksidaciju nezasićenih masnih kiselina. Sa druge strane, ROS služe kao važni ćelijski signalni molekuli, ali u višku mogu da doprinesu patofiziologiji različitih bolesti povezanih sa malim antioksidativnim kapacitetom (16).

Veliki broj istraživanja ukazuje na međusobnu povezanost produkcije slobodnih radikala i eikosanoida u različitim fiziološkim i patofiziološkim stanjima (17).

Eikosanoidi su zajednički naziv za oksidacione derivate tri različite esencijalne masne kiseline sa dvadeset ugljenikovih atoma. Eikosanoidi u užem smislu (standardni eikosanoidi), koji imaju biološki najznačajnije funkcije, nastaju oksidacijom arahidonske kiseline (AA). Eikosanoidi su svrstani u dvije grupe, u odnosu na familiju enzima koji kataliziraju masno kiselinu oksidaciju:

1. Ciklookigenaza, ili COX generiše prostanoide, u koje spadaju: prostaglandini (PG), prostaciklini (PGI), tromboksani (TX) i
2. Lipooxygenaza, ili LOX generiše leukotriene (LT).

Pokazano je da povećan oksidacioni stres i posledična produkcija pojedinih eikosanoida ima značajnu ulogu u patogenezi preeklampsije, kao najznačajnije komplikacije trudnoće (18). Prostaglandini, poput prostaciklina (PGI<sub>2</sub>) i prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) imaju važnu ulogu u regulaciji imunskog odgovora u embrionalnoj fazi trudnoće, uključujući prve faze embrionalnog razvoja – fertilizaciju i implantaciju (19). Rezultati istraživanja ukazuju na mogućnost specifičnog odgovora krvnih sudova placente na eikanoide. PGI<sub>2</sub> koji sekretuju endotelne ćelije ispoljava snažno vazodilatatorno dejstvo u preiferim krvnim sudovima, međutim u krvnim sudovima placente izostaje ovako izražen vazodilatatorni odgovor (20). Endotelijum je takode prepoznat kao ključni regulator fiziološke decidualizacije kroz sekreciju i parakrino delovanje PGI<sub>2</sub> i PGE<sub>2</sub> (21).

Sa druge strane, tromboksan A<sub>2</sub> ispoljava snažno vazokonstriktorno dejstvo. Poremećaj vaskularizacije i ishemija placente urokuju disbalans u sekreciji pojedinih eikosanoida, pre svega u korist vazokonstriktornih, kao i povećanu produkciju proinflammatoryh citokina i prooksidacionih molekula (22).

Postoje kontradiktorni rezultati u pogledu uticaja primene epiduralne anestezije tokom porođaja na redoks ravnotežu (23, 24). Pokazano je da primena anestezije i redukcija bola smanjuju oksidacioni stres u placenti (25). Međutim, pored smanjenje produkcije prooksidacionih molekula, epiduralna anestezija smanjuje i nivo antioksidacionih kapaciteta (26). Zbog toga, primena epiduralne anestezije tokom porođaja gdje postoji intrauterina retardacija rasta fetusa ili u slučajevima prevremenog porođaja predstavlja svojevrsan izazov imajući u vidu da je antioksidaciona zaštita već kompromitovana. Pokazano je da praćenje pojedinih biomarkera oksidacionog stresa, poput 8-isoprostana, kao markera lipidne peroksidacije, ili 8-hidroksi-2-deoksiguanozina, ima prediktivnu vrednost u pogledu prevremenih porođaja ili porođaja sa neželjenim ishodom (27). Takode, pojedini eikanoide, imaju prediktivnu moć za nastajanje prevremenih porođaja (27).

Imajući u vidu da placenta predstavlja medijum između ploda i majke, promene u vaskulaturi placente mogu da budu od ključnog značaja za ishod porođaja, kao i postporođajni status novorođenčeta i majke. Različiti aspekti istraživanja vjerovatno uzrokuje donekle protivrečne rezultate primjene različitih procedura redukcije bola tokom porođaja. Međutim, efekti epiduralne anestezije na oksidacioni status i nivo eikosanoida, kao i međusobna korelacija oksidacionog stresa i eikosanoida nije bila predmet istraživanja.

### **Cilj i hipoteze**

Ciljevi istraživanja:

1. Odrediti uticaj epiduralne analgezije sa bupivakainom i fentanilom na oksidacioni stres, i na tok i ishod vaginalnog porođaja.
2. Utvrditi da nivo eikosanoida tokom porođaja u epiduralnoj analgeziji sa bupivakainom i fentanilom, utiče na tok i ishod vaginalnog porođaja.

Hipoteze:

1. Epiduralna analgezija sa bupivakainom i fentanilom utiče na smanjivanje nivoa proinflammatoryh eikosanoida i oksidacionog stresa tokom vaginalnog porođaja.

Obrazac

**Materijali, metode i plan istraživanja****Definisanje populacije i mjesta istraživanja:**

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, randomizirana, opservaciona, h klinička studija. U studiju će biti obuhvaćeno 100 trudnica koje će se porađati u porodilištu Kliničkog Centra Crne Gore, od kojih:

- 50 trudnica će se porađati vaginalno uz epiduralnu analgeziju sa bupivakainom i fentanilom,
- 50 trudnica će se porađati vaginalno bez epiduralne analgezije (kontrolna grupa).

Kriterijumi za uključivanje trudnica u studiju:

- životna dob od 20 do 35 godina,
- terminska trudnoća (37.-42.nedjelja gestacije),
- trudnoća sa jednim plodom,
- nulipare i multipare.

Kriterijumi za isključivanje trudnica iz studije (oboljenja i stanja koja utiču na redoks ravnotežu):

- gestacijski dijabetes melitus,
- hiper ili hipotireoza,
- srednje teška ili teška hipertenzija (TA>140/90 mmHg),
- preeklampsija,
- trombofilija (na antikoagulantnoj terapiji),
- trombocitopenija (trombociti<80000),
- tumori hipofize ili nadbubrežne žlijezde,
- trudnice poslije liječenja radio ili hemioterapijom,
- trudnice poslije IVF-a ili drugih vidova asistirane reprodukcije,
- trudnice koje su u toku aktuelne trudnoće bile pozitivne na Covid 19.

**Plan istraživanja:**

Trudnicama će se tokom pripreme za porodaj postaviti intravenska kanila (veličine 20G) u lijevu kubitalnu venu (zbog pozicije u kojoj se nalazi trudnica na porođajnom stolu u odnosu na monitoring-CTG), i dva puta će se uzorkovati venska krv u određenim fazama porođaja.

Prvo uzorkovanje obje grupe trudnica će biti na početku porođaja (tokom prvog porođajnog doba, uz povoljan akušerski nalaz, dilataciju cerviksa 4-6cm i regularne kontrakcije), kada trudnice ocijene jačinu bola na Numeričkoj skali 5 i više.

Drugo uzorkovanje krvi obje grupe trudnica vršiće se nakon jednog sata. To je definisano vrijeme koje je potrebno za postavljanje epiduralnog katetera, aplikovanje lokalnog anestetika i obezboljavanja trudnica (ocjena jačine bolova na Numeričkoj skali 3 i manje) koje će se porađati uz epiduralnu analgeziju.

Epiduralni kateter će se postaviti izmedju trećeg i četvrtog lumbalnog pršljena (koristiće se tehnika gubitka otpora), i apliciraće se lokalni anestetici uz standardnu šemu doziranja (test doza 4ml 2% lidokaina, nakon 5 minuta bolus 10 ml 0,25% bupivakaina, a

zatim kontinuirano 0,125% bupivakain (10ml 0,5% bupivakaina + 100 mcg fentanila do 40 ml 0,9% NaCl), brzinom 8-10 ml/h).

#### **Metod istraživanja:**

Za analizu eikosanoida i endokrinoloških markera venska krv će se uzimati u epruvete za izolovanje seruma – 5 ml krvi u epruvete koje sadrže inertni gel. Tokom centrifugiranja (10 minuta na 3000 obrtaja), gel formira stabilan sloj između seruma i krvnih ćelija. Nakon toga uzimaju se uzorci seruma, koji se odmah odlažu u zamrzivač (T -20°C) do postupka mjerenja.

Analiziraće se nivoi sljedećih eikosanoida:

- prostaglandini-PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>,
- prostaciklin-PGI<sub>2</sub>,
- tromboksan-TXA<sub>2</sub>,
- leukotrijeni-LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>.

Analiziraće se nivoi hormona:

- oksitocin,
- kortizol.

Za analizu biomarkera oksidacionog stresa koristiće se epruvete za izolovanje plazme - 4,5 ml krvi sa antikoagulantnim sredstvom Natrijum citratom 0,5 ml, što predstavlja odnos 1:9 (koncentracija Na citrata je 3,8% u puferском obliku).

Odmah po uzorkovanju epruvete se odlažu u frižider za transportovanje (T 1-4°C), a najdalje 30 minuta od uzorkovanja pristupa se centrifugiranju krvi i odvajanju plazme od eritrocita. Po završetku prvog centrifugiranja uzimaju se uzorci plazme i odmah se odlažu u zamrzivač (T -20°C).

Zatim se pristupa ispiranju eritrocita u fiziološkom rastvoru, tako što se dodaje fiziološki rastvor u eritrocite u odnosu 2:1, blago se promiješa, a potom centrifugira 10 minuta na 3000 obrtaja. Supernatant se aspirira, i postupak se ponavlja još 2 puta.

Po završetku uzima se 1 ml eritrocita i dodaje se ledena destilovana voda. Na taj način se priprema lizat eritrocita za određivanje biomarkera antioksidacione zaštite.

Analiziraće se parametri oksidacionog stresa:

1. pro-oksidacioni parametri mjereni iz plazme:
  - indeks lipidne peroksidacije - mjereno kao TBARS,
  - azot monoksid u formi nitrita (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>),
  - superoksid anjon radikal (O<sub>2</sub><sup>-</sup>),
  - vodonik peroksid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>);
2. antioksidacioni parametri mjereni iz lizata eritrocita:
  - katalaza (CAT),
  - superoksid dismutaza (SOD)
  - redukovani glutation (GSH).

Da bismo izbjegli subjektivnost prilikom ocjene Apgar skora neonatusa (radi procjene vitalnosti neonatusa kao pokazatelja ishoda porođaja), određivaće se i dodatni biohemijski

parametri iz krvi umbilikalne vene novorođenčeta (koristiće se epruvete za izolovanje plazme):

- Broj eritrocita,
- Hgb,
- Ukupni bilirubin,
- Index lipidne peroksidacije – TBARS.

Mjerenje opisanih parametara će se vršiti u regionalnoj referentnoj laboratoriji (laboratorija za kardiovaskularnu fiziologiju Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu). Transport obrađenih uzoraka (jednom nedeljno će se slati) vršiće služba koja je ovlašćena za prevoz biološkog materijala (DHL) i opremljena je adekvatnim mobilnim hladnjakom (T -20°C).

Biomarkeri oksidacionog stresa će se određivati pomoću spektrofotometrijske metode upotrebom spektrofotometra marke Shimadzu UV-1800, Japan.

#### **Obrada podataka**

Predvida se obrada podataka upotrebom odgovarajućih statističkih metoda (one-way ANOVA i two-way ANOVA), uz korišćenje kompjuterskog statističkog paketa SPSS (Statistical Package for The Social Science) – IBM SPSS Statistics verzija 23 (2021).

#### **Napomena**

Plan istraživanja je prezentovan pred Komitetom za medicinsku etiku i bioetiku Medicinskog fakulteta UCG, i dobijeno je odobrenje za nastavak istraživanja u okviru doktorske teze odlukom br. 671/5 od 26.05.2021.godine.

Dobitnik sam stipendije za izvrsnost Ministarstva nauke, za aktuelno doktorsko istraživanje, odlukom br.3172 od 31.10.2019.godine.

Trudnice koje će biti uključene u istraživanje biće detaljno informisana o namjeni i svrhi istraživanja i potpisace saglasnost o dobrovoljnom učešću u aktuelnom istraživanju. Medicinske usluge tokom porodjaja, kao i tretman i liječenje eventualnih komplikacija i neželjenog dejstva epiduralne analgezije tokom i nakon porodjaja, spadaju u obavezni vid zdravstvene zaštite i nije neophodno dodatno zdravstveno osiguranje.

#### **Očekivani naučni doprinos**

Rezultati istraživanja će pokazati da epiduralna analgezija utiče na povoljan i pozitivan tok i ishod vaginalnog porodaja dinamikom regulacije oksidacionog statusa i nivoa eikosanoida.

Očekuje se da će ova studija dokazati da epiduralna analgezija sa bupivakainom i fentanilom ne znači samo bezbolni porodaj, već da skraćuje prvo porodajno doba i povoljno utiče na tok i ishod (vitalnost neonatusa) vaginalnog porodaja.

#### **Spisak objavljenih radova kandidata**

‘Comparison of continuous invasive arterial pressure vs standard upper arm devise in critical ill patients’ – **Dejan Leković** – 19<sup>th</sup> International Conference of Anesthesia and Patients Safety (ICAPS 2017) Istanbul, Turska.

‘General anaesthesia and immunological response’ – **Dejan Leković** – Summer school of immunology, Sofija-Bugarska (2013).

**Obrazac**



'Difficult airway management in patients with comorbidity – **Dejan Leković** – American-Austrian Foundation, Open Medical Institut (OMI) -Case library (2012).

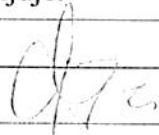

### Popis literature

1. Leighton BL, Halpern SH. The effects of epidural analgesia on labor, maternal, and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Nature):S69-77.
2. Goetzl L, Evans T, Rivers J, Suresh MS, Lieberman E. Elevated maternal and fetal serum interleukin-6 levels are associated with epidural fever. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(4):834-8.
3. Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel'nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:3085756.
4. Hatwalne MS. Free radical scavengers in anaesthesiology and critical care. *Indian J Anaesth.* 2012 May;56(3):227-33.
5. Sng BL, Sia ATH. Maintenance of epidural labour analgesia: The old, the new and the future. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):15-22
6. Nanji JA, Carvalho B. Pain management during labor and vaginal birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Aug;67:100-112
7. Friedman E. The graphic analysis of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1954 Dec;68(6):1568-75.
8. Rinehart BK, Terrone DA, Hudson C, Isler CM, Larmon JE, Perry KG Jr. Lack of utility of standard labor curves in the prediction of progression during labor induction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1520-6
9. Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):824-8
10. Ando H, Makino S, Takeda J, Maruyama Y, Nojiri S, Sumikura H, Itakura A. Comparison of the labor curves with and without combined spinal-epidural analgesia in nulliparous women- a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):467.
11. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem.* 2015;97:55-74.
12. Milne GL, Yin H, Brooks JD, Sanchez S, Jackson Roberts L 2nd, Morrow JD. Quantification of F2-isoprostanes in biological fluids and tissues as a measure of oxidant stress. *Methods Enzymol.* 2007;433:113-26.
13. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005;15(4):316-28.
14. Colombo G, Reggiani F, Angelini C, Finazzi S, Astori E, Garavaglia ML, Landoni L, Portinaro NM, Giustarini D, Rossi R, Santucci A, Milzani A, Badalamenti S, Dalle-Donne I. Plasma Protein Carbonyls as Biomarkers of Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Nov 24;2020:2975256
15. Ghosh A, Shcherbik N. Effects of Oxidative Stress on Protein Translation: Implications for Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 11;21(8):2661, Davies MJ. Singlet oxygen-mediated damage to proteins and its consequences. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Jun 6;305(3):761-70.

16. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res.* 2020;13:1057-1073.
17. Wang MH, Hsiao G, Al-Shabrawey M. Eicosanoids and Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jun 12;9(6):520.
18. Bilodeau JF. Review: maternal and placental antioxidant response to preeclampsia - impact on vasoactive eicosanoids. *Placenta.* 2014;35 Suppl:S32-8
19. Mayoral Andrade G, Vásquez Martínez G, Pérez-Campos Mayoral L, Hernández-Huerta MT, Zenteno E, Pérez-Campos Mayoral E, Martínez Cruz M, Martínez Cruz R, Matias-Cervantes CA, Meraz Cruz N, Romero Díaz C, Cruz-Parada E, Pérez-Campos E. Molecules and Prostaglandins Related to Embryo Tolerance. *Front Immunol.* 2020;11:555414.
20. Feng X, Zhang Y, Zhang Y, Yang X, Man D, Lu L, Xu T, Liu Y, Yang C, Li H, Qi L, Su H, Zhou X, Xu Z. Prostaglandin I2 mediates weak vasodilatation in human placental microvessels. *Biol Reprod.*
21. Gnecco JS, Ding T, Smith C, Lu J, Bruner-Tran KL, Osteen KG. Hemodynamic forces enhance decidualization via endothelial-derived prostaglandin E2 and prostacyclin in a microfluidic model of the human endometrium. *Hum Reprod.* 2019;34(4):702-714.
22. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020 Sep 1;319(3):H661-H681.
23. Uzunlar Ö, Sert DİNÇ ÜY, Kadioğlu N, Çandar T, Üstün Y. The effects of water immersion and epidural analgesia on cellular immune response, neuroendocrine, and oxidative markers. *Turk J Med Sci.* 2021 Feb 18. doi: 10.3906/sag-2009-181.
24. Akin F, Kozanhan B, Deniz CD, Sahin O, Goktepe H, Neselioglu S, Erel O. Effects of the anesthesia technique used during cesarean section on maternal-neonatal thiol disulfide homeostasis. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Nov;85(11):1175-1183.
25. Tsuzuki Y, Yamashita Y, Hattori Y, Hua Li G, Akatsuka S, Kotani T, Kikkawa F, Naiki-Ito A, Takahashi S, Nishiwaki K, Toyokuni S. Pain-reducing anesthesia prevents oxidative stress in human term placenta. *J Clin Biochem Nutr.* 2016 Mar;58(2):156-60.
26. Gyurkovits Z, Hracskó Z, Zimányi M, Varga IS, Németh G, Pál A, Orvos H. Comparison of oxidative stress markers in vaginal deliveries with or without epidural analgesia. *Redox Rep.* 2013;18(1):8-11.
27. Aung MT, Yu Y, Ferguson KK, Cantonwine DE, Zeng L, McElrath TF, Pennathur S, Mukherjee B, Meeker JD. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers. *Sci Rep.* 2019 Nov 19;9(1):17049.
28. Raicevic S, Eventov-Friedman S, Bolevich S, Selakovic D, Joksimovic J, Djuric J, Globarevic-Vukcevic G, Djuric D, Jakovljevic V. Correlation between oxidative stress and G6PD activity in neonatal jaundice. *Mol Cell Biochem.* 2014;395(1-2):273-9.
29. Raicević S, Cubrilo D, Arsenijević S, Vukcević G, Zivković V, Vuletić M, Barudzić N, Andjelković N, Antonović O, Jakovljević V. Oxidative stress in fetal distress: potential prospects for diagnosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(3):214-8.
30. Petrovic J, Turnic TN, Zivkovic V, Andjic M, Draginic N, Stojanovic A, Milinkovic I, Bolevich S, Jevdjic J, Jakovljevic V. Correlation of Redox Status with Procalcitonin and C-reactive Protein in Septic Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:5147364.

**SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM**

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Prof.dr Saša Raičević	
Drugi mentor		
Doktorand	dr Dejan Leković	

**IZJAVA**

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici,

Ime i prezime doktoranda  
\_dr Dejan Leković\_

Na osnovu člana 33 Zakona o upravnom postupku ("Službeni list CG", br. 56/14, 20/15, 40/16 i 37/17), člana 115 Zakona o visokom obrazovanju ("Službeni list CG", br. 44/14, 52/14, 47/15, 40/16, 42/17, 71/17, 55/18, 3/19, 17/19, 47/19, 72/19, 74/20 104/21) i službene evidencije, a po zahtjevu studenta Leković Slobodan Dejan, izdaje se

## UVJERENJE O POLOŽENIM ISPITIMA

Student **Leković Slobodan Dejan**, rođen **18-12-1980** godine u mjestu **Bijelo Polje**, opština **Bijelo Polje**, Republika **Crna Gora**, upisan je studijske **2020/2021** godine, u **I** godinu studija, kao student koji se **samofinansira** na **doktorske akademske studije**, studijski program **MEDICINA**, koji realizuje **MEDICINSKI FAKULTET - Podgorica** Univerziteta Crne Gore u trajanju od **3 (tri)** godine sa obimom **180** ECTS kredita.

Student je položio ispite iz sljedećih predmeta:

Redni broj	Semestar	Naziv predmeta	Ocjena	Uspjeh	Broj ECTS kredita
1.	1	BIOSTATISTIKA	"A"	(odličan)	10.00
2.	1	MEDICINSKA INFORMATIKA	"A"	(odličan)	10.00
3.	1	METODOLOGIJA NAUČNOG ISTRAŽIVANJA	"B"	(vrlodobar)	10.00
4.	2	POSEBNA POGLAVLJA IZ JAVNOG ZDRAVLJA	"A"	(odličan)	5.00
5.	2	ZDRAVSTVENA POLITIKA, MENADŽMENT U ZDRAVSTVU	"A"	(odličan)	5.00

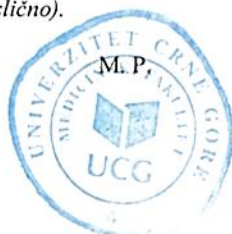
Zaključno sa rednim brojem **5**.

Ostvareni uspjeh u toku dosadašnjih studija je:

- srednja ocjena položenih ispita "A" (**9.75**)
- ukupan broj osvojenih ECTS kredita **40.00** ili **66.67%**
- indeks uspjeha **6.50**.

*Uvjerjenje se izdaje na osnovu službene evidencije, a u svrhu ostvarivanja prava na: (dječji dodatak, porodičnu penziju, invalidski dodatak, zdravstvenu legitimaciju, povlašćenu vožnju za gradski saobraćaj, studentski dom, studentski kredit, stipendiju, regulisanje vojne obaveze i slično).*

Broj:  
Podgorica, 07.12.2021 godine



SEKRETAR  
*[Signature]*