

**NASTAVNO NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 26.01.2023. godine, broj 14/XII-3/2-KJ, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Učestalost i faktori rizika preoperativne anksioznosti povezane sa anestezijom u zavisnosti od težine vaskularne hirurške procedure“

kandidata dr Ksenije Jovanović, zaposlene u Centru za anesteziologiju i reanimatologiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije, Beograd. Mentor je prof. dr Nevena Kalezić, a komentor je prof. dr Sandra Šipetić Grujičić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Lazar Davidović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Vladan Živaljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Jadranka Maksimović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
4. Prof. dr Milan Latas, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Aleksandar Pavlović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Priština sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici.

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, Komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Ksenije Jovanović napisana je na ukupno 217 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 220 tabela, 29 grafikona, četiri figure i sedam priloga (upitnici korišćeni u istraživanju). Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o Komisiji.

U **uvodu** je najpre data savremena definicija anksioznosti, predstavljena je razlika između anksioznosti i straha i opisane su osnovne odlike anksioznih poremećaja. Potom, detaljno su navedene epidemiološke karakteristike anksioznih poremećaja: podaci o prevalenciji, stepenu onesposobljenosti i troškovima lečenja, komorbidnosti i načinima na koje anksiozni poremećaji doprinose smanjenju kvaliteta života pogođenih osoba. Zatim su detaljno objašnjeni ključni etiološki faktori i faktori rizika, kao i patogenetski supstrati odgovorni za nastanak ovih poremećaja. Posle opisa najčešće kliničke prezentacije anksioznih poremećaja, temeljno je prikazana i savremena klasifikacija ovih mentalnih poremećaja, uz osvrt na dijagnostički i diferencijalno dijagnostički postupak. Takođe, koncizno su prikazane i osnove savremenih terapijskih mera i ciljeva kod osoba sa anksioznim poremećajima. Na kraju, u posebnom potpoglavlju obrađene su specifičnosti anksioznosti i straha koji se javljaju u preoperativnom periodu. Prikazan je njihov značaj, posledice do kojih oni mogu dovesti i opisane su mere i intervencije koje se mogu primeniti u cilju smanjenja incidencije preoperativne anksioznosti.

Ciljevi rada su precizno definisani i adekvatno postavljeni. Sastoje se od prevoda na srpski jezik, kulturološke adaptacije i validacije Amsterdamske skale za ispitivanje preoperativne anksioznosti i informisanosti o anesteziji (APAIS), procene učestalosti javljanja preoperativne anksioznosti kod vaskularnih hirurških bolesnika i identifikacije nezavisnih značajnih faktora koji doprinose njenom nastanku. Takođe, kao ciljevi rada postavljeni su i ispitivanje povezanosti preoperativne anksioznosti sa pojavom postoperativnih komplikacija, kao i ispitivanje znanja vaskularnih hirurških bolesnika o anesteziji i ulozi anesteziologa.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka, koja je sprovedena na Klinici za vaskularnu i endovaskularnu hirurgiju Univerzitetskog Kliničkog centra Srbije. Detaljno je opisan način prikupljanja podataka od interesa, selekcija i podela ispitanika u grupe. Svi instrumenti merenja (upitnici) korišćeni u ovoj studiji su detaljno opisani, uz pojašnjenje načina skorovanja. Statističke analize koje su korišćene u obradi podataka prikazane su na adekvatan način. Sprovođenje ove studije odobrio je Etički komitet Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, a pisani informisani pristanak dobijen je od svakog ispitanika uključenog u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su prikazani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati – tekstualno, tabelarno i grafički.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz i analizu rezultata drugih savremenih istraživanja koja su se bavila sličnom temom.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži 274 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Korišćenjem programa iThenticate, kojim je izvršena provera originalnosti ove doktorske disertacije, utvrđeno je da vrednost Similarity indexa, odnosno procenat podudarnosti teksta iznosi 12%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je navođenja citata, ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, sličnosti u tekstu zbog tzv. opštih mesta i podataka, kao prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz disertacije, što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Ova studija obuhvatila je ukupno 385 bolesnika, predominantno muškog pola, prosečne starosti 67,1 godinu, koji su se podvrgavali elektivnim operacijama abdominalne aorte, karotidnih i perifernih arterija, a kod kojih je dan pre operacije, korišćenjem srpske verzije APAIS skale, ispitivano prisustvo preoperativne anksioznosti.

Eksploratorna faktorska analiza pokazala je prisustvo dva faktora, koja zajedno objašnjavaju 72,25% ukupne varijanse, sa karakterističnim vrednostima iznad 1, pri čemu prva tri ajtema pokazuju najveću povezanost sa prvom komponentom, dok su ajtemi 4-6 bili povezani sa drugom komponentom. Dakle, srpska verzija APAIS skale ima specifičnu strukturu i sastoji se od dve sub-skale: APAIS-anestezija (APAIS-a) i APAIS-operacija (APAIS-o), koje zasebno procenjuju anksioznost povezanu sa anestezijom i hirurģijom. Cela skala, kao i APAIS-anestezija i APAIS-operacija sub-skale pokazale su adekvatan nivo interne konzistentnosti (Kronbah (Cronbach) α koeficijent iznosio je, po redu: 0,787, 0,806 i 0,805). Između APAIS-anestezija sub-skale i Vizuelno-analogne skale za procenu anksioznosti (VAS-A) postojao je visok stepen konkurentne validnosti ($\rho=0,628$, $p<0,001$), dok je između APAIS-operacija sub-skale i VAS-A skale primećena umerena korelacija ($\rho=0,537$, $p<0,001$). Prognostička kriterijumska validnost procenjivana je analizom ROC krive. Površina ispod krive (engl. Area under curve, AUC) za APAIS-anestezija sub-skalu iznosila je 0,815 (95%

CI: 0,773-0,853, $p < 0,001$) sa graničnom vrednošću od 9 poena. Za APAIS-operacija sub-skalu, pri graničnoj vrednosti od 8 poena, AUC je iznosila 0,772 (95% CI: 0,727-0,813, $p < 0,001$).

Incidencija preoperativne anksioznosti povezane sa anestezijom iznosila je 31,2%, dok je nešto veći procenat bolesnika bio anksiozan usled predstojeće operacije (43,4%). Nezavisni prediktori nastanka preoperativne anksioznosti povezane sa anestezijom bili su nemanje potomstva (OR=0,443, 95% CI: 0,239–0,821, $p=0,010$), prethodno loše iskustvo sa anestezijom (OR=2,294, 95% CI: 1,043–5,045, $p=0,039$) i duže vreme proteklo od inicijalne dijagnoze (OR=1,634, 95% CI: 1,023–2,61, $p=0,040$). Ženski pol je bio nezavisni prediktor nastanka preoperativne anksioznosti povezane sa operacijom (OR=2,387, 95% CI: 1,432–3,979, $p=0,001$). Pokazana je pozitivna korelacija između višeg nivoa anksioznosti povezane sa anestezijom i nastanka postoperativnih psihičkih poremećaja ($r_{pb}=0,193$, $p=0,001$) i postoperativnih respiratornih komplikacija ($r_{pb}=0,104$, $p=0,042$), dok su nastanak mučnine postoperativno ($r_{pb}=0,111$, $p=0,03$) i postoperativni psihički poremećaji ($r_{pb}=0,160$, $p=0,002$) bili povezani sa višim nivoom preoperativne anksioznosti povezane sa operacijom.

Kada su analizirani specifični strahovi koji se javljaju kod bolesnika u preoperativnom periodu, pokazano je da su osnovni razlozi straha kod vaskularnih bolesnika bili hirurgija (kod 53,2%), komplikacije (kod 46,5%) i anestezija (kod 40%). Ženski pol je bio prediktor nastanka straha povezanog i sa hirurgijom i sa anestezijom (OR=3,07, 95% CI: 1,84-5,1, $p=0,001$; OR=2,4, 95% CI: 1,4-4,1, $p=0,001$). Bolesnici koji su se podvrgavali aortnoj i karotidnoj hirurgiji su se više plašili nastanka infarkta miokarda (OR=4,44, 95% CI: 1,59-12,4, $p=0,004$), dok su bolesnici operisani usled karotidne bolesti više plašili nastanka šloga (OR=3,8, 95% CI: 1,18-12,23, $p=0,025$). Tip anestezioološke tehnike bio je povezan sa nastankom straha od infarkta miokarda: bolesnici koji su se operisali u uslovima opšte anestezije su ispoljili veći stepen straha od nastanka ove komplikacije (OR=5,63, 95% CI: 1,96-16,17, $p=0,001$). Bolesnici koji su već bili operisani imali su veći strah od hirurgije (OR=0,65, 95% CI: 0,44-0,96, $p=0,031$), anestezije (OR=0,6, 95% CI: 0,4-0,91, $p=0,017$), pospanosti posle operacije (OR=0,48, 95% CI: 0,26-0,88, $p=0,018$) i gubitka pamćenja (OR=0,61, 95% CI: 0,37-1, $p=0,048$). Lično poznavanje anestezioologa bilo je povezano sa manjim stepenom straha od anestezije (OR=2,53, 95% CI: 1,43-4,48, $p=0,001$) i nastanka infarkta miokarda (OR=2,57, 95% CI: 1,28-5,15, $p=0,001$).

Ovim istraživanjem pokazano je i da je znanje vaskularnih hirurških bolesnika o anesteziji i ulozi anesteziologa slabo. Iako je 73% ispitanika znalo da je anesteziolog lekar, samo 17,7% njih je znalo gde anesteziolog zapravo radi. Isti procenat ispitanika je smatrao da anesteziolozi nemaju nikakav uticaj na ishod operacije, dok je čak tri četvrtine ispitanika verovalo da anesteziolozi nisu potrebni van operacione sale. Stepen obrazovanja i mesto stanovanja uticali su na nivo znanja ispitanika o anesteziji.

D) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Do momenta započinjanja ove studije, nijedna skala za ispitivanje preoperativne anksioznosti nije bila prilagođena za srpsku populaciju, te je ovo prva studija koja prikazuje proces prevođenja APAIS skale na srpski jezik i njenu validaciju u srpskoj populaciji. Pokazano je da se srpska verzija APAIS skale značajno razlikuje od originalnog upitnika, čije se osnovno ograničenje ogleda u činjenici da ne može da diferencira sveukupnu anksioznost na onu koja je povezana sa anestezijom i onu koja je u vezi sa operacijom. Sa druge strane, specifična struktura srpske verzije APAIS skale, koja se ogleda u postojanju dve odvojene i nezavisne sub-skale omogućava jasno diferenciranje i merenje stepena anksioznosti koja nastaje zbog anestezije i anksioznosti povezane sa operacijom. Ovakva specifična struktura srpske verzije APAIS skale može se objasniti pojedinim kulturološkim karakteristikama, s obzirom da se struktura srpske verzije ne razlikuje samo od originalne APAIS skale, već i od italijanske (Buonanno, et al., 2017), japanske (Nishimori, et al., 2002), kineske (Wu, et al., 2020) i francuske verzije (Maurice-Szamburski, et al., 2013). Nasuprot tome, jedina validaciona studija koja je pokazala identičnu dvo-faktorsku strukturu sa jasno odvojenim anestezija/operacija sub-skalama jeste studija rađena u grčkoj populaciji (Bakalaki, et al., 2017), što može biti rezultat brojnih sličnosti koje postoje između ove dve nacije (Tokić, 2012). Pored toga, srpska verzija APAIS skale karakteriše se odličnim psihometrijskim karakteristikama: odlikuje se adekvatnim stepenom interne konzistentnosti jer dobijena vrednost Kronbahovog (Cronbach) α koeficijenta iznosi 0,787. Slične vrednosti ovog koeficijenta dobijene su i u studijama drugih autora (Buonanno, et al., 2017; Zeleníková, et al., 2017; Vergara-Romero, et al., 2017).

Incidencija preoperativne anksioznosti povezane sa anestezijom u ovoj studiji iznosila je 31,2%, dok je nešto veći procenat bolesnika (43,4%) osećalo anksioznost usled predstojeće operacije. Studija Mavridu (Mavridou) i saradnika (2013), koja je obuhvatila 400 ispitanika, pokazala je da se čak 81% njih preoperativno oseća anksiozno zbog anestezije, dok taj

procenat iznosi 77,5% prema rezultatima Masjedija (Masjedi) i saradnika (2017). Pored razlika u instrumentima koji su korišćeni za procenu preoperativne anksioznosti i razlika u ispitivanim uzorcima, ovakav nesklad u rezultatima se može objasniti i činjenicom da se incidencija prikazana u ovom ispitivanju odnosi na anksioznost visokog nivoa, dok je većina drugih studija prikazivala ukupnu incidenciju preoperativne anksioznosti. Ipak, velika studija preseka Eberharta (Eberhart) i saradnika (2020), koja je takođe koristila APAIS skalu i procenjivala incidenciju visokog nivoa anksioznosti pokazuje skoro identične rezultate kao i ova studija: visok nivo preoperativne anksioznosti bio je prisutan kod 40,5% ispitanika.

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da ženski pol, nemanje potomstva, prethodno lično loše iskustvo sa anestezijom i duže vreme proteklo od inicijalne dijagnoze predstavljaju nezavisne prediktore nastanka preoperativne anksioznosti. Ovi nalazi su u saglasnosti sa rezultatima prethodno publikovanih studija (Rodrigues, et al., 2018; Uysal, et al., 2020, Eberhart, et al., 2020; Millán, et al., 2010). Međutim, za sada ne postoje druge studije koje su istraživale uticaj rađanja dece na nastanak preoperativne anksioznosti.

U ovom ispitivanju, povišen nivo preoperativne anksioznosti bio je povezan sa povećanom učestalošću postoperativnih komplikacija, i to sa nastankom postoperativne mučnine, postoperativnog povraćanja, promena psihičkog statusa i sa postoperativnim respiratornim komplikacijama. Do sličnih rezultata došli su i drugi autori (Wada, et al., 2019; Ma, et al., 2021; Roh, et al., 2014), s tim što, do sada, nijedna studija nije pokazala povezanost između preoperativne anksioznosti (koja nastaje usled anestezije) i nastanka postoperativnih respiratornih komplikacija.

U ovom istraživanju, hirurgija je bila osnovni razlog za nastanak osećaja straha kod vaskularnih bolesnika (kod 53,2%), što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Jawaid, et al., 2007; Ruhaiyem, et al., 2016). Na drugom mestu prema učestalosti u ovom ispitivanju našao se strah od hirurških komplikacija, koji je bio prisutan kod 46,5%. Ovaj rezultat nije u skladu sa nalazima sličnih studija (Mulugeta, et al., 2018; Akinsulore, et al., 2015), prema kojima strah od hirurških komplikacija zauzima prvo mesto na listi najzastupljenijih strahova u preoperativnom periodu. U ovom ispitivanju, strah od anestezije bio je prisutan kod 40% ispitanika, dok su prethodno publikovane studije pokazale da je taj procenat još i veći i da varira u rasponu od 76 do čak 81% (Millán, et al., 2010; Mavridou, et al., 2013). Većina studija koja je istraživala strah povezan sa anestezijom zaključila je da ženski pol predstavlja nezavisan prediktor za njegov nastanak (Ruhaiyem, et al., 2016; Mavridou, et al., 2013), što je

potvrđeno i ovim ispitivanjem. Na pojavu straha u preoperativnom periodu uticali su tip operacije/anesteziološke tehnike, prethodno iskustvo sa operacijom i lično poznavanje anesteziologa. Do sličnih nalaza došli su i autori drugih studija (Celik and Edipoglu, 2018; Fitzgerald and Elder, 2008).

Kada je u pitanju znanje hirurških bolesnika o anesteziji i o značaju anesteziologa, rezultati ovog istraživanja, pokazuju da je ono jako slabo, a da na njega utiču stepen obrazovanja i mesto stanovanja. Podaci iz savremene literature pokazuju slične rezultate (Bataineh, et al., 2020; Garcia-Marcinkiewicz, et al., 2014; Nicolescu, et al., 2016; Sagün, et al., 2013).

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Jovanovic K, Kalezic N, Sipetic Grujicic S, Zivaljevic V, Jovanovic M, Savic M, et al. **Translation and validation of the Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS) in Serbia.** Brain Behav 2022;12(1):e2462. M22, IF = 3,405

Jovanovic K, Kalezic N, Sipetic Grujicic S, Zivaljevic V, Jovanovic M, Kukic B, et al. **Preoperative Anxiety is Associated With Postoperative Complications in Vascular Surgery: A Cross-Sectional Study.** World J Surg 2022: 46;1987–96. M22, IF = 3,282

Jovanovic K, Kalezic N, Sipetic Grujicic S, Zivaljevic V, Jovanovic M, Savic M, et al. **Patients' Fears and Perceptions Associated with Anesthesia.** Medicina 2022;58(11):1577. M22, IF = 2,948

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Učestalost i faktori rizika preoperativne anksioznosti povezane sa anestezijom u zavisnosti od težine vaskularne hirurške procedure“ dr Ksenije Jovanović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju uticaja preoperativne anksioznosti na nastanak postoperativnih komplikacija. Ovim istraživanjem je po prvi put adaptirana i validirana skala za merenje preoperativne anksioznosti, i dobijen je validan, jednostavan za primenu i pouzdan upitnik, koji se efikasno može koristiti u proceni preoperativne anksioznosti u srpskoj populaciji. Uz to, specifična struktura srpske verzije omogućava istovremeno i nezavisno posmatranje i merenje dve vrste anksioznosti. Na taj način se selektovanim bolesnicima mogu individualno baviti hirurzi ili anesteziolozi, pružajući viši nivo nege za bolesnika, što može doprineti smanjenju incidencije preoperativne anksioznosti.

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

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, Komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Ksenije Jovanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 10.02.2023.

Članovi Komisije:

Prof. dr Lazar Davidović

Prof. dr Vladan Živaljević

Prof. dr Jadranka Maksimović

Prof. dr Milan Latas

Prof. dr Aleksandar Pavlović

Mentor:

Prof. dr Nevena Kalezić

Komentor:

Prof. dr Sandra Šipetić Grujičić
