

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

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

**„Инциденција и предиктори постоперативног делиријума код старијих мушкараца после великих уролошких оперативних захвата спроведених са интраоперативним мониторингом дубине анестезије и интезитета бола и без њега“**

кандидаткиње др Весне Јовановић, запослене у Центру за анестезиологију и реаниматологију Универзитетског клиничког центра Србије у Београду.

| Име и презиме ментора      | Звање    | Научна област                       | Установа у којој је запослен |
|----------------------------|----------|-------------------------------------|------------------------------|
| др Небојша Лађевић         | Професор | Анестезиологија са реаниматологијом | МФУБ                         |
| др Сандра Шипетић Грујичић | Професор | Епидемиологија                      | МФУБ                         |

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

| Име и презиме члана комисије | Звање    | Научна област                       | Установа у којој је запослен |
|------------------------------|----------|-------------------------------------|------------------------------|
| др Силвио де Лука            | Професор | Патолошка физиологија               | МФУБ                         |
| др Иван Палибрк              | Професор | Анестезиологија са реаниматологијом | МФУБ                         |
| др Весна Шуљагић             | Професор | Епидемиологија                      | МФ ВМА                       |

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

**ИЗВЕШТАЈ**

**А) Приказ садржаја докторке дисертације**

Докторска дисертација др Весне Јовановић написана је на укупно 86 страна и подељена је на следећа поглавља: увод, циљеви истраживања, материјал и методе, резултати,

дискусија, закључци и литература. У дисертацији се налазе укупно 64 табеле, један графикон и седам слика. Докторска дисертација садржи сажетак на српском и енглеском језику, биографију кандидата и податке о комисији.

У **уводу** је дефинисано шта су периоперативни неурокогнитивни поремећаји, дата је дефиниција постоперативног делиријума (ПОД) као и епидемиолошки подаци из литературе који се односе на ове поремећаје. Потом је наведена детаљна патофизиолошка основа настанка ПОД као и клиничка слика овог синдрома. На адекватан начин је у потпуности описано постављање дијагнозе, а потом су детаљно наведени преоперативни, интраоперативни и постоперативни фактори ризика који могу допринети настанку ових поремећаја. Такође је приказан детаљан осврт на досадашња сазнања везана за утицај мониторинга дубине анестезије на настанак ПОД. Наведени су и модалитети лечења као и мере фармаколошких и нефармаколошких превентивних стратегија.

**Циљеви рада** су прецизно дефинисани. Састоје се од одређивања учесталости јављања ПОД и идентификовања независних предиктора за његов настанак. Потом, испитивања ефекта титрације анестетика вођене интраоперативно неуромониторингом односно испитивања утицаја индекса дубине анестезије и ноцицепције на учесталост јављања ПОД. Циљ је био и утврђивање утицаја интраоперативног мониторинга дубине анестезије и нивоа ноцицепције на укупну интраоперативну потрошњу анестетика и аналгетика.

У поглављу **материјал и методе** је наведено да се ради о проспективној кохортној студији која је спроведена у Клиници за урологију Универзитетског клиничког центра Србије у периоду од маја 2024. до марта 2025. године. У истраживање су укључени мушкарци старости  $\geq 50$  година који су подвргнути неком од елективних великих отворених уролошких оперативних захвата. Детаљно су наведени критеријуми за укључење и критеријуми за искључење из студије. Такође, описани су детаљно и начин интервјуисања пацијената, извођење преоперативне процене и прикупљање података од интереса. Наведени су и услови под којима су се обављали оперативни захвати, технике анестезије и мониторинга током операције. Наведене су и методе постоперативног праћења и процене пацијената, као и начин постављања дијагнозе ПОД. Сви коришћени инструменти мерења и начин на који су коришћени детаљно су наведени у овом

поглављу. Такође, описани су и поступци статистичке анализе који су коришћени у студији.

Ова студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларацијом, а одобрена је и од стране Етичке комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду, као и од стране Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије. Сви пацијенти су дали писани пристанак пре укључења у студију.

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

**Дискусија** је написана јасно и прегледно, уз приказ података других истраживања са упоредним прегледом добијених резултата докторске дисертације.

**Закључци** сажето приказују најважније налазе који су проистекли из резултата рада. Коришћена **литература** садржи списак од 156 референци.

## **Б) Провера оригиналности докторске дисертације**

Вредност Симиляриту индекса добијена провером оригиналности докторске дисертације, односно утврђен проценат подударности, коришћењем програма iThenticate износи 22%. Овај степен подударности у највећој мери последица је претходно публикованог рада докторанда, чији је први аутор, а који је основни извор информација и који представља увод у истраживање докторске дисертације, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације. Поред наведеног, овај степен подударности последица је и цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, општих места и података, што је у складу са чланом 9. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду („Гласник Универзитета у Београду“, број 204/18).

## **Ц) Кратак опис постигнутих резултата**

Истраживање је обухватило укупно 162 испитаника. Учесталост ПОД износила је 16%. Сви случајеви настанка овог синдрома развили су се током прва три постоперативна дана и трајали су у просеку око три дана. Поређењем групе пацијената који су развили ПОД и групе оних који нису утврђени су демографски, клинички и периперативни фактори ризика за настанак овог синдрома: старост, живот у руралној средини, умерено

конзумирање алкохола, већи број коморбидитета, присуство атријалне фибрилације и хроничне опструктивне болести плућа, преоперативно ниже вредности ММСЕ (*Mini Mental State Examination*) скорa, присуство интраоперативне хипотензије, примена трансфузије током операције и јачи интензитет постоперативног бола.

У даљој анализи применом РОЦ криве (*Receiver-operating-characteristic Curve*) и површине испод ње (AUC ROC - *Area Under the ROC curve*), испитан је дискриминациони потенцијал варијабли које су значајно утицале на настанак овог синдрома. Одређене су најбоље граничне вредности (*cut-off*) за предвиђање ПОД за старост, број коморбидитета, преоперативни ММСЕ скор и постоперативни НРС (*Numerical rating scale*) скор. За најбоље граничне вредности за предикцију ПОД одређене РОЦ анализом утврђене су старост 67,5 и више година, број коморбидитета већи од 1,5, просечна вредност преоперативног ММСЕ скорa која је мања од 25,5 и вредност постоперативног интензитета бола на НРС скали која је већа од 4,85.

Да би се идентификовали значајни независни фактори за настанак ПОД даље су урађене униваријантна и мултиваријантна регресиона анализа. Према резултатима мултиваријантне регресионе анализе значајни независни предиктори ПОД били су: старост испитаника  $\geq 67,5$  година, хронична опструктивна болест плућа, умерено конзумирање алкохола, ММСЕ вредност  $\leq 25,5$ , интраоперативна хипотензија и постоперативни интензитет бола на НРС скали  $\geq 4,85$ .

У следећем делу истраживања, испитани су ефекти титрације анестетика вођене неуромониторингом на учесталост јављања ПОД, као и утицај интраоперативног мониторинга дубине анестезије и аналгезије на укупну интраоперативну потрошњу анестетика и аналгетика. У овом истраживању забележено је укупно 26 случајева настанка ПОД. У групи испитаника код којих је коришћен ЕЕГ мониторинг њих 9 (12,5%) је развило ПОД, док је он забележен код 17 (18,9%) испитаника у групи где није коришћен ЕЕГ мониторинг. Анализом није утврђена значајна разлика између ове две групе испитаника, а такође, није постојала ни значајна разлика у односу на врсту постоперативног делиријума и дана када се он јавио. Анализом просечне потрошње фентанила током операције утврђена је значајна разлика између испитаника код којих је коришћен ЕЕГ и оних код којих овај мониторинг није коришћен. Код испитаника код којих је дубина анестезије титрирана праћењем ЕЕГ-а коришћена је значајно мања количина фентанила у односу на другу групу. За разлику од потрошње фентанила,

просечна потрошња инхалационог анестетика севофлурана није била значајно различита између група.

#### **Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе**

Претходна истраживања постоперативног делиријума фокусирали су се углавном на велике ортопедске или кардиохируршке процедуре, док су уролошки пацијенти били недовољно заступљени (Дасгупта и сар., 2006; Диер и сар., 1995). Према подацима из литературе инциденција ПОД различита је након различитих уролошких процедура и креће се између 4,7 и 40% (Леотсакос и сар., 2019). Инциденција постоперативног делиријума у овом истраживању износила је 16%.

Добро је познато да старије животно доба представља један од најзначајнијих фактора ризика настанка ПОД (Грације и сар. 2021; Садегхирад и сар., 2023). У складу са претходним извештајима, резултати овог истраживања су показали да је старије животно доба било значајан предиктор за настанак ПОД. Анализом РОЦ криве утврђено је да је старост  $\geq 67,5$  година оптимална гранична вредност за развој ПОД у овој кохорти, а резултати показују да је ризик од појаве ПОД много већи код пацијената старости  $\geq 67,5$  година. Резултати мета анализе коју су спровели Грације и сар. показали су да ПОД представља једну од значајнијих компликација код старијих особа, са инциденцијом јављања 7–56% код пацијената старијих од 65 година (Грације и сар. 2021). У овој мета анализи истраживачи су показали да су пацијенти старији од 65 година имали висок ризик од развоја ПОД, а да је ризик код испитаника старијих од 85 година био око шест пута већи него код млађих од 65 година (Садегхирад и сар., 2023). Појава ПОД код пацијената који злоупотребљавају алкохол је добро позната (Соуса и сар., 2017). Истраживања су показала да чак и умерено конзумирање алкохола представља значајан независан фактор ризика за настанак когнитивних оштећења укључујући и структурне промене мозга попут редукције волумена, повећања волумена вентрикула, атрофије сиве масе, атрофије хипокампуса итд. (Торіwala и сар., 2017; Мукамал и сар., 2001; Паул и сар., 2008). Резултати овог истраживања су показали да чак и умерена конзумација алкохола код старијих пацијената значајно повећава ризик од развоја ПОД.

Униваријантном регресионом анализом у овом истраживању идентификована су два коморбидитета, атријална фибрилација и хронична опструктивна болест плућа (ХОБП), као предиктори настанка ПОД, док је мултиваријантна анализа показала да ХОБП представља значајан независан фактор ризика настанка овог синдрома. У великом истраживању Цилинска и сар. које је укључило 4151 болесника, резултати су потврдили везу између ХОБП и веће учесталости делиријума након кардиохируршке процедуре

(Цилинска и сар., 2020). Оптимални гранични ММСЕ скор који би указивао на могућу појаву ПОД код пацијената различите старости још увек није одређен. Мултиваријантна анализа показала је да преоперативна когнитивна резерва представља независан фактор ризика настанка ПОД, а најбоља гранична вредност за његову предикцију одређена анализом РОЦ криве била је вредност ММСЕ скор  $\leq 25,5$ . Пацијенти са нижим вредностима од ове имали су значајно већу инциденцију ПОД. Ларге и сар. су такође у свом истраживању показали да преоперативни ММСЕ скор има значајну улогу у развоју ПОД након тоталне цистектомије (Ларге и сар., 2013). Међутим, два систематска прегледа литературе која су истраживала факторе ризика за настанак ПОД након уролошких операција нису потврдила значај ММСЕ скор  $\leq 25,5$  као фактора ризика (Саниалоу и сар., 2020; Стоддарт и сар., 2020).

Резултати ове дисертације су показали да две интраоперативне варијабле – примена трансфузије и интраоперативна хипотензија представљају значајне факторе ризика за развој ПОД, док су резултати претходних истраживања о утицају ових варијабли различити (Квон и сар., 2022; ОуЈанг и сар., 2023). Истраживање је такође показало да значајан фактор ризика за настанак ПОД представља и интензитет постоперативног бола, што је у складу са резултатима неких претходно публикованих истраживања (Ристецу и сар., 2021).

Анализом настанка ПОД међу испитаницима код којих је титрација анестезије вођена ЕЕГ мониторингом и међу којима он није коришћен, није утврђена значајна разлика. Упркос бројним спроведеним истраживањима, резултати о повезаности дубине анестезије и настанка ПОД су и даље контроверзни. Насупрот резултатима ове дисертације, систематски преглед литературе који је испитивао повезаност употребе неуромониторинга и настанка ПОД показао је да се праћењем обрађених ЕЕГ сигнала током операције смањује вероватноћа за настанак ПОД за 38% (МацКензије и сар., 2018). Међутим, велика ЕНГАГЕС студија није показала значај употребе ове врсте мониторинга у превенцији настанка делиријума (Вилдес и сар., 2019). Анализом просечне потрошње опиоидног аналгетика фентанила током операције у овом истраживању утврђена је значајна разлика између испитаника код којих је коришћен ЕЕГ мониторинг и оних код којих овај мониторинг није коришћен. Код испитаника код којих је дубина анестезије титрирана праћењем ЕЕГ-а коришћена је значајно мања количина фентанила у односу на другу групу. За разлику од потрошње фентанила, просечна потрошња инхалационог анестетика севофлурана није била значајно различита између група. Мета анализа 11 рандомизованих студија које су истраживале употребу неуромониторинга за титрацију анестетика у амбулантној хирургији показала је да

употреба овог мониторинга омогућава бољу титрацију анестетика и смањује њихове дозе за 11 до 27% (Лиу, 2004). Без обзира на контрадикторне резултате различитих истраживања Европско удружење анестезиолога у својим ажурираним најновијим водичима за ПОД код одраслих препоручује праћење дубине анестезије употребом ЕЕГ мониторинга у циљу смањења инциденције ПОД (Алдецоа и сар., 2024).

#### **Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације**

*Jovanovic V, Sipetic Grujicic S, Petrovic N, Terzic B, Lazic M, Burgic Vidanovic K, Ladjevic NN, Markovic I, Ladjevic N. Incidence and Perioperative Risk Factors for Postoperative Delirium After Major Urological Surgery. Diagnostics. 2025;15(24):3165. M21 ИФ: 3.3*

*Jovanović V, Sandra Šipetić Grujičić, Nebojša Lađević. Značaj intraoperativnog praćenja elektroencefalografije u prevenciji nastanka postoperativnog delirijuma kod odraslih. Medicinski podmladak 2027;78(6) doi:10.5937/mp78-54854*

*Jovanović V, Lađević N, Šipetić Grujičić S. Faktori rizika za nastanak postoperativnog delirijuma. Zdravstvena zaštita 2023;52(4):20-35 DOI: <https://www.doi.org/10.5937/zdravzast52-47258>*

#### **Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке**

Истраживање за докторску дисертацију др Весне Јовановић је спроведено уз сагласност Етичке Комисије Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 22.05.2024. године под бројем: 25/V-2 и Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Србије од дана 26.10.2023. године под бројем 576/11.

#### **Г) Закључак (образложење научног доприноса)**

Докторска дисертација „Инциденција и предиктори постоперативног делиријума код старијих мушкараца после великих уролошких оперативних захвата спроведених са интраоперативним мониторингом дубине анестезије и интензитета бола и без њега“ др Весне Јовановић, представља оригинални научни допринос у разумевању настанка постоперативног делиријума, као и утицаја одређених фактора на његов настанак. Резултати дисертације истичу мултифакторијалну природу настанка овог синдрома. Старија животна доб, ХОБП, умерена конзумација алкохола, ММСЕ скор нижи од 25,5, интраоперативна хипотензија и умерен до јак интензитет постоперативног бола могу

помоћи у идентификацији старијих пацијената са повећаним ризиком од настанка делиријума. С обзиром на то да се неки од поменутих фактора ризика могу модификовати, резултати дисертације наглашавају да је превенција овог синдрома могућа и да треба да буде један од приоритета лечења. Иако употреба мониторинга дубине анестезије и нивоа ноцицепције није утицала на инциденцију јављања ПОД, резултати дисертације показали су да употреба овог мониторинга може допринети интраоперативном смањењу потрошње опиоидних аналгетика што може утицати на превенцију испољавања бројних нежељених дејстава повезаних са њиховом употребом.

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

На основу свега наведеног, и имајући у виду досадашњи научни рад кандидата, комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати докторску дисертацију др Весне Јовановић и одобри њену јавну одбрану ради стицања академске титуле доктора медицинских наука.

**У Београду, 15.06.2026.**

**Чланови Комисије:**

Проф. др Силвио де Лука

---

**Ментор:**

Проф. др Небојша Лађевић

---

**Коментор:**

Проф. др Иван Палибрк

---

Проф. др Сандра Шипетић Грујичић

---

Проф. др Весна Шуљагић

---