

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КРАГУЈЕВАЦ

1. Одлука изборног већа

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-167/4-6 од 18. 01. 2012. године именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др Маринеле Кнежевић, под називом:

„Анализа фактора који утичу на ментално здравље пацијената на хемодијализи“

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Видојко Ђорђевић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област Нефрологија
2. **Проф. др Горан Михајловић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија
3. **Проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија

2. Извештај комисије о подобности теме

2.1. Кратка биографија кандидата

Др **Маринела Кнежевић** је рођена 15.03.1984. у Сиску. Основну школу и гимназију завршила је у Прокупљу са одличним успехом. Студије медицине уписала је школске 2002/03 на медицинском факултету у Нишу и исте завршила 2009. године са просечном оценом 9,81. Добитник је стипендије општине Прокупље школске 2003/04 и 2004/05 године и стипендије Републичке фондације за развој научног и уметничког подмлатка од 2007. године.

Приправнички стаж обавила је у Клиничком центру Ниш и Дому здравља Ниш, након чега је фебруара 2010. положила стручни испит.

Академске докторске студије уписала је школске 2009/10 на Медицинском факултету у Крагујевцу, научно подручје: Неуронауке. Положила је све програмом предвиђене испите за прву годину, као и усмени докторски испит са укупном просечном оценом 9,5.

Добитник је стипендије Министарства за науку и технолошки развој 2010. године. Као стипендиста од 2010. године укључена је у пројекат Министарства за науку и технолошки развој „Фармаколошка анализа ефеката биолошки активних супстанци на изоловане глатке мишиће гастроинтестиналног и урогениталног тракта“ на Медицинском факултету у Крагујевцу.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Анализа фактора који утичу на ментално здравље пацијената на хемодијализи“

Предмет: Ова студија ће се бавити анализом различитих фактора који се односе на дијализну терапију или пацијента у циљу утврђивања њиховог утицаја на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи.

Хипотезе:

- Пацијенти на „high-flux“ хемодијализи а пре свега пацијенти на хемодијафилтрацији имају бољи квалитет менталног здравља у односу на пацијенте на „low-flux“ хемодијализи.
- Пацијенти на „high-flux“ хемодијализи а пре свега пацијенти на хемодијафилтрацији имају нижи ниво депресивности у односу на пацијенте на „low-flux“ хемодијализи.
- Пацијенти на „high-flux“ хемодијализи а пре свега пацијенти на хемодијафилтрацији имају мање изражену несаницу у односу на пацијенте на „low-flux“ хемодијализи.
- Дужина дијализе има утицај на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи.
- Вредност неких параметара дијализног процеса има утицај на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи.
- Вредност неких параметара исхода дијализе има утицај на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи.
- Неке социодемографске карактеристике пацијента могу утицати на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи.
- Присуство одређених придружених болести има утицај на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи.

2.3. Подобност кандидата

Кандидаткиња је објавила један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

- **Knezevic MZ, Bivolarevic IC, Peric TS, Jankovic SM.** Using Facebook to increase spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 2011 Apr 1;34(4):351-2.doi: 10.2165/11590110-000000000-00000 (M21- 8 бодова)

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Пацијенти на хемодијализи су под утицајем бројних психосоцијалних стресора који могу да потичу од саме болести или дијализног третмана (функционална ограничења, посебан дијететски режим, зависност од апарата, страх од смрти, поремећени брачни односи, економски проблеми због трошкова лечења и опадања радне способности итд.). Као последица тога код њих се јавља велики број психолошких проблема и психијатријских коморбидитета. Депресија је најчесталији и најзначајнији од њих. Према досадашњим истраживањима процењује се да се депресија јавља код 10–50% пацијената на дијализи. Депресија утиче на исход болести и лечења на више начина: повећава ризик од самоубиства, смањује комплијансу пацијента према дијализном третману, погоршава нутрициони статус пацијента, повећава смртност, смањује квалитет живота.

Поред депресије, несаница је један од водећих психијатријских проблема код пацијената са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом. Симптоми несанице су присутни код 45-90% пацијената на дијализи. Несаница погађа добро физичко, ментално и социјално функционисање пацијента.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Значај: Студија би требало да да бољи увид у комплексну и испреплетану етиологију менталних проблема код пацијената на хемодијализи тако што ће да издвоји и дефинише предиктивне факторе у вези са пацијентом и дијализном терапијом. Познавање ових фактора оставља могућност да се правовременим и адекватним деловањем на њих допринесе успешнијем третману и превенцији психичких проблема код ових пацијената.

Циљ: Испитати утицај врсте дијализне терапије („low-flux“ хемодијализа / „high-flux“ хемодијализа / хемодијафилтрација) на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи;

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Хемодијализа је терапијски поступак који мање или више успешно замењује екскреторну и регулаторну функцију бубрега. То је екстракорпорална метода у којој се вода и штетне материје из крви пацијента уклањају кроз полупропустљиву мембрану дијализатора. Постоје два начина кретања молекула кроз мембрану дијализатора: дифузија (кондуктивни пренос) и ултрафилтрација (конвективни пренос). У стандардној хемодијализи (ХД) чишћење крви се одвија дифузијом кроз нископропустљиве („low-flux“) или високопропустљиве („high-flux“) мембране. Ова врста хемодијализе обезбеђује ефикасно уклањање уремичних токсина мале молекулске масе, док је уклањање средњих и великих молекула ограничено, чак и кад се користе високопропустљиве мембране. Хемодијафилтрација (ХДФ) је метода која укључује и дифузију и ултрафилтрацију и одвија се кроз високопропустљиве мембране. Ефикасност у уклањању малих молекула је слична као код високоефикасне хемодијализе али је уклањање средњих и великих молекула уремичних токсина знатно боље.

Постојећи подаци указују да пацијенти на ХДФ имају мање нежељених реакција током и после третмана у односу на пацијенте на стандардној ХД. Претходне студије које су испитивале могуће клиничке предности ХДФ у поређењу са стандардном "low-flux" хемодијализом, у основи, пратећи два исхода: преживљавање и морбидитет, пронашле су боље преживљавање (али не статистички значајно) и редукацију морбидитета код пацијената на ХДФ-у. Такође, сматра се да употреба синтетичких високопропустљивих мембрана може да одложи дугорочне компликације хемодијализне терапије: амилоидозу, хиперфосфатемију, кардиоваскуларни ризик и анемију. Још увек је слабо познат утицај дијализне терапије и параметара дијализног процеса на психички статус пацијента на хемодијализи. Неке студије су указале на бољи квалитет живота код пацијената на хемодијафилтрацији у односу на хемодијализу. Студија која је, између осталог, поредила квалитет спавања између пацијената на стандардној хемодијализи и хемодијафилтрацији (Ченгић 2010), пронашла је да је статистички већи број „лоших спавача“ био на стандардној хемодијализи (90,5%) у поређењу са хемодијафилтрацијом (9,5%).

Постоје подаци о повезаности депресије и несанице код пацијената на хемодијализи са неким социоекономским (године, брачни статус) и клиничким факторима (коморбидитет, ниво албумина, ниво хемоглобина), али недостају опсежније студије које би обухватиле већи број фактора.

2.7. Методе истраживања

А. Врста студије

Истраживање ће бити спроведено као клиничка опсервациона студија и то као студија пресека.

Б. Популација која се истражује

У студију ће бити укључено око 120 пацијената који су на програму хроничне хемодијализе. Пацијенти ће у односу на врсту дијализне терапије бити подељени у три групе: (1) пацијенти на „low-flux“ хемодијализи, (2) пацијенти на „high-flux“ хемодијализи и (3) пацијенти на хемодијафилтрацији. За дијализу ће код свих пацијената бити коришћени бикарбонатни раствори и биокомпатибилне полисулфонске мембране. Студија ће бити спроведена на Клиници за нефрологију и хемодијализу Клиничког центра Ниш у периоду 01.01.2012. – 31.03.2012.

В. Узорковање

Пацијенти који ће бити укључени у студију мораће да задовоље следеће критеријуме: да су на програму хроничне хемодијализе са три третмана недељно, да су старији од 18 година и да добровољно прихватају учешће у студији. Критеријуми за искључивање биће: малигне болести, алкохолизам, наркоманија, акутна реакција на стрес, посттрауматски стресни поремећај, тежа когнитивна оштећења која онемогућавају одговарајућу сарадњу са пацијентом.

Г. Инструменти

- Упитник за испитивање квалитета живота – *SF 36*
- Упитник за процену тежине несанице - *Insomnia Severity Index*
- Бекова скала за самопроцену депресивности - *Beck Depression Inventory*

Д. Варијабле које се мере у студији

Независне варијабле:

- Врста дијализе – „low-flux“ хемодијализа, „high-flux“ хемодијализа и хемодијафилтрација. Податак ће бити добијен из увида у медицинску документацију пацијента.
- Дужина дијализе – податак ће бити добијен из увида у медицинску документацију пацијента.
- Параметри процеса дијализе: ефективно време проведено на дијализи у току недеље, инфузиони волумен крви, адекватност дијализе (Kt/V), хидратациони статус пацијента. Подаци ће бити добијени из увида у медицинску документацију пацијента.

- Параметри исхода дијализе: албумини, хемоглобин и фосфати у крви. Подаци ће бити добијени из увида у медицинску документацију пацијента.
- Социодемографске карактеристике пацијента: брачни статус, образовање, пушење, унос алкохола. Подаци ће бити прикупљени помоћу, у ту сврху, посебно осмишљеног упитника.
- Коморбидитет: хипертензија, исхемична болест срца и дијабетес. Подаци ће бити добијени из увида у медицинску документацију пацијента.

Зависне варијабле:

- Квалитет менталног здравља – изражава се кроз скор димензије ментално здравље упитника за испитивање квалитета живота *SF 36* (димензија која се добија сабирањем последњих пет скала овог упитника).
- Депресивност – утврђује се применом Бекове скале за самопроцену депресивности.
- Несаница – утврђује се упитником за процену присуства и јачине несанице *Insomnia Severity Index*.

Збуњујуће варијабле:

- Неке социодемографске карактеристике пацијента: старост, пол, радни статус, економски статус (месечни приходи по члану домаћинства). Подаци ће бити прикупљени помоћу, у ту сврху, посебно осмишљеног упитника.
- Коморбидитет: васкуларни догађај уназад шест месеци. Податак ће бити добијен из увида у медицинску документацију пацијента.

Б. Снага студије и величина узорка

Уз помоћ програма *GPower 3.1*, на основу следећих почетних параметара: снага студије 80%, вероватноћа грешке првог типа $\alpha=0.05$, минимална разлика у вредности варијабле (скор на скалама које се односе на квалитет менталног здравља упитника *SF 36*) међу групама 7, уз стандардну девијацију мерења од 20 израчуната величина узорка износи 123 пацијента укупно за све три групе.

Е. Статистичка обрада података

За испитивање разлика међу групама у скору менталног здравља, нивоу депресивности и јачини несанице користиће се ANOVA (анализа варијанси), односно *Kruskall-Wallis*-ов тест у зависности од тога да ли расподела вредности датих варијабле испуњава услов нормалности или не. За испитивање утицаја појединих варијабле на јачину депресивности/несанице користиће се линеарна регресиона анализа. За поређење процената примењиваће се Chi-квадрат тест. За наведене анализе биће коришћен SPSS верзија 13.0. P-вредност ≤ 0.05 сматраће се статистички значајном.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Од студије се очекује да потврди претпостављени повољнији утицај „high-flux“ хемодијализе, а нарочито хемодијализације на ментално здравље пацијената на хемодијализи. Такође, студија би требало да да бољи увид у етиологију менталних

проблема код пацијената на хемодијализи тако што ће да дефинише и издвоји факторе који се односе на пацијента и дијализну терапију и који утичу на ментално здравље код ових пацијената. Резултати добијени овом студијом учинили би значајан корак ка побољшању квалитета менталног здравља пацијената на хемодијализи а тиме и целокупног исхода лечења хемодијализном терапијом.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Истраживање ће бити спроведено као клиничка опсервациона студија у коју ће бити укључено око 120 пацијената који су на хроничној хемодијализи. Пацијенти ће у односу на врсту дијализне терапије бити подељени у три групе: (1) „low-flux“ хемодијализа, (2) „high-flux“ хемодијализа и (3) хемодијафилтрација. Испитиваће се утицај врсте дијализне терапије, дужине дијализне терапије, параметара процеса и исхода дијализне терапије, као и чиниоца повезаних са пацијентом (социодемографски подаци, коморбидитет) на квалитет менталног здравља (мерено скором за ментално здравље упитника за испитивање квалитета живота *SF 36*), ниво депресивности (мерено Бековом скалом за самопроцену депресивности) и јачину несанице (мерено упитником *Insomnia Severity Index*) код пацијената. Од студије се очекује да потврди претпостављени повољнији утицај „high-flux“ хемодијализе, а нарочито хемодијафилтрације на ментално здравље пацијената на хемодијализи. Такође, студија ће да дефинише и издвоји факторе повезане са дијализном терапијом и пацијентом који утичу на ментално здравље пацијената на хемодијализи. Познавање наведених чињеница омогућило би да се избором одговарајуће дијализне терапије, као и правовременим и адекватним деловањем на факторе који утичу на ментално здравље пацијената на хемодијализи, допринесе успешнијем третману и превенцији психичких проблема код истих.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Уже научне области психијатрија и нефрологија

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Видојко Ђорђевић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област Нефрологија
2. **Проф. др Горан Михајловић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија
3. **Проф. др Слободан Јанковић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова **др Маринела Кнежевић** испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се анализира утицај различитих фактора, који се односе на дијализну терапију или пацијента, на квалитет менталног здравља, ниво депресивности и јачину несанице код пацијената на хемодијализи.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од великог научног и практичног значаја у циљу утврђивања фактора који утичу на ментално здравље пацијената на хемодијализи.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **др Маринела Кнежевић** под називом: „Анализа фактора који утичу на ментално здравље пацијената на хемодијализи“ и одобри њену израду.

Проф. др Видојко Ђорђевић, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу, ужа научна област Нефрологија

Проф. др Горан Михајловић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Психијатрија

Проф. др Слободан Јанковић, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија

У Крагујевцу, 09.03.2012.