

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број: 01-13382/3-4 од 23.12.2015. године, именована је комисија за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др мед. Иване Јелић** под називом:

“АНАЛИЗА УТИЦАЈА ТЕЖИНЕ ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА НА ИСХОДЕ ЛЕЧЕЊА АНТИДЕПРЕСИВИМА КОД БОЛЕСНИКА СА КОМОРБИДИТЕТОМ ДЕПРЕСИВНОГ ПОРЕМЕЋАЈА”

На основу одлуке Наставно-научног већа формирана је Комисија у саставу:

- 1. Проф. др Славица Ђукић-Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
- 2. Проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
- 3. Доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан
- 4. Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија, члан
- 5. Проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др мед. Ивана Јелић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др мед. Ивана Јелић, рођена је 09.10.1982. године у Крагујевцу. Основну школу “Светозар Марковић” и Прву крагујевачку гимназију природно-математичког смера завршила је у Крагујевцу. Стекла звање доктора медицине на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу. Након обављеног приправничког стажа и положеног стручног испита за доктора медицине волонтира у Клиничком центру Крагујевац, на Клиници за инфективне болести на пословима клиничког лекара. Од маја 2011. године запослена у Дому здравља Крагујевац на пословима изабраног лекара. Докторске академске студије уписала је 2010/11.године на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу, смер Неуронауке. Положила је све програмом студија предвиђене испите, као и усмени докторски испит са оценом 10. Од априла 2011. године учествује на пројектима Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу. Учествовала је на домаћим и међународним симпозијумима, као слушалац и усмени излагач.

Аутор је или коаутор неколико радова објављених у целини у домаћим и интернационалним часописима.

Члан је Српског лекарског друштва, члан психијатријске секције СЛД-а, члан Удружења за лечење хроничних рана.

Говори, чита и пише енглески језик, а познаје и рад на рачунару.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: Анализа утицаја тежине хроничне опструктивне болести плућа на исходе лечења антидепресивима код болесника са коморбидитетом депресивног поремећаја

Предмет: Ово истраживање представља проспективно-кохортну студију праћења исхода лечења антидепресивима коморбидитетне депресије у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа. Психометријске процене присутне психопатологије вршиће се коришћењем Хамилтонове скале за депресију и упитника за испитивање квалитета живота и животног задовољства (Q-LES-Q).

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

А.ЦИЉЕВИ

1. утврдити корелацију између тежине хроничне опструктивне болести плућа и тежине депресивног поремећаја
2. утврдити корелацију између тежине хроничне опструктивне болести плућа и квалитета живота код пацијената код којих је дијагностикован депресивни поремећај
3. утврдити да ли терапија антидепресивима код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа којима је дијагностикован депресивни поремећај доводи до побољшања симптома депресије
4. утврдити да ли терапија антидепресивима код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа којима је дијагностикован депресивни поремећај доводи до побољшања квалитета живота
5. утврдити да ли постоје разлике у исходу лечења антидепресивима болесника код којих је дијагностикована хронична опструктивна болест плућа и депресивни поремећај у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа
6. утврдити да ли постоје разлике у исходу лечења антидепресивима болесника код којих је дијагностикована хронична опструктивна болест плућа и депресивни поремећај у односу на квалитет живота.

Б:ХИПОТЕЗЕ

1. постоји позитивна корелација између степена тежине хроничне опструктивне болести плућа и тежине депресивног поремећаја
2. постоји позитивна корелација између степена тежине хроничне опструктивне болести плућа и квалитета живота код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа код којих је дијагностикован депресивни поремећај
3. терапија антидепресивима код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа којима је дијагностикован депресивни поремећај доводи до побољшања симптома депресије
4. терапија антидепресивима код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа којима је дијагностикован депресивни поремећај доводи до побољшања квалитета живота
5. постоји значајна разлика у исходу лечења антидепресивима у условима рутинске праксе болесника код којих постоји хронична опструктивна болест плућа и депресивни поремећај у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио један рад у целини на енглеском језику у научном часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе.

1. **Ivana Jelić**, Chronic obstructive pulmonary disease and depression, Engrami 2015; 37(1):49-54. **M52 1,5 бод**

Научно истраживачки рад и списак објављених радова

Радови публиковани у целини у медицинском часопису са рецензијом

1. **Ivana Jelić**, Goran Mihajlović, Jovanka Kos, Učestalost simptoma depresije i depresivne epizode u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, Engrami 2013; 35(1):5-11. **M52- 1,5 бод**
2. Bojan Stojanović, Marko Spasić, Ivan Radosavljević, Dragan Čanović, Dragče Radovanović, Ivan Praznik, Nikola Prodanović, Andjela Milojević, **Ivana Jelić**, Zivan Babić, Viktorija Aritonović, Iva Grubor, Ljiljana Nikolić, Ksenija Vučićević, Jelena Miljković, Ana Divjak, Srdjan Stefanović i Slobodan Janković, Risk factors for development of acute necrotizing pancreatitis. Serbian Journal of experimental and Clinical Research 2015; 16(2):121-28. **M52- 1,5 бод**

2.4. Преглед стања у погледу истраживања

Прогноза болесника са хроничном опструктивном болешћу плућа је и даље неизвесна, поготово када је основно обољење компликовано симптомима депресије чије лечење представља врло сложен терапијски проблем. Симптоми депресије јављају се веома често код пацијената који болују од хроничне опструктивне болести плућа, а утврђена преваленца у различитим студијама креће се од 16% до 74% . Варијабилност у студијама потиче од фазе болести у којој се пацијенти налазе у тренутку опсервације, методама процене као и различитим дијагностичким критеријумима за хроничну опструктивну болест плућа. Конзумирање никотина у већој количини представља један од главних фактора за настанак опструктивне болести плућа. Метааналитичким студијама доказано је да прекомерно конзумирање никотина удружено са генетском предиспозицијом представља главни фактор у настанку оштећења плућа. У Сједињеним Америчким Државама системска обољења условљена прекомерним конзумирањем никотина представљају најчесталији узрок морбидитета и морталитета. Конзумирање 30-40 цигарета дневно током шест до дванаест година често доводи до опструкције плућа са деструкцијом плућног паренхима. За процену тежине хроничне опструктивне болести плућа најчешће се разматрају старост болесника, тежина клиничке слике, резултати урађених лабораторијских анализа и резултати урађених дијагностичких поступака.

Хронична опструктивна болест плућа често је праћена симптомима депресије. Тешко је разликовати депресију и хроничну опструктивну болест плућа јер су њихови симптоми испреплетани. Велики број психичких и телесних симптома односи се на оба поремећаја: симптоми повећаног умарања, поремећај сна и апетита, тешкоће са концентрацијом, отежаним кретањем. Оболели од депресије пуше чешће и интензивније, стога се она негативно одражава на престанак пушења. Депресија код оболелих од хроничне опструктивне болести плућа смањује квалитет живота и умањује радну способност. Редован надзор квалитета живота битан је параметар у клиничком праћењу оболелих, јер показатељи попут функције плућа имају ограничену вредност. Резултати неких истраживања указују да су респираторни и телесни симптоми повезани са депресијом код пацијената са хроничном опструктивном болешћу плућа, док старост, пол, образовање, форсирани експиријумски капацитет плућа (FEV-1) и коморбидитет нису. FEV-1 прихваћен је као поуздан физиолошки показатељ тежине хроничне опструктивне болести плућа, али према многим студијама има слабу корелацију са мерењем квалитета живота и резултатима које су пријавили депресивни болесници. Депресија показује значајну повезаност са морталитетом, већим бројем хоспитализација и дужим укупним останком у болници, лошијим физичким и социјалним функционисањем. Лечење депресије код пацијената оболелих од хроничне опструктивне болести плућа је мултидисциплинарно. Доступни медицински третман усредсређен је ублажавање симптома депресије, одржавање основног функционисања и на побољшање квалитета живота.

2.5. Веза истраживања са досадашњим истраживањем

Досадашња истраживања ретко су се бавила праћењем исхода лечења антидепресивима коморбидитетне депресије у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа. Углавном су то биле студије пресека, а хетерогеност до сада коришћених узорака онемогућила је довољно јасно сагледавање исхода лечења антидепресивима коморбидитетне депресије у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа.

Због тога ово истраживање самим тим има и већи значај ка побољшању квалитета живота пацијената са симптомима депресије оболелих од хроничне опструктивне болести плућа коришћењем антидепресивне терапије, а тиме и целокупног исхода лечења оболелих од хроничне опструктивне болести плућа.

2.6. Материјал и методе

А. ВРСТА СТУДИЈЕ

У питању је проспективно-кохортна студија.

Б. ПОПУЛАЦИЈА КОЈА СЕ ИСТРАЖУЈЕ

Наше истраживање представља проспективно-кохортну студију која обухвата пацијенте примарне здравствене заштите лечене од хроничне опструктивне болести плућа са коморбидитетом депресивног поремећаја. Студијску популацију чинило би око 1000 пацијената којима је постављена дијагноза хроничне опструктивне болести плућа на основу најновијих препорука за дијагностиковање хроничне опструктивне болести плућа (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD 2015). Пацијенти који се лече од хроничне опструктивне болести плућа биће категорисани у три групе у односу на степен тежине болести на основу постбронходилататорне вредности форсираног експиријумског капацитета плућа (FEV-1) и груписани у односу на скалу за процену диспнеје (mMRC) на степене 1,2,3. Прву групу испитаника чинили би пацијенти са хроничном опструктивном болешћу плућа благог степена са вредностима FEV-1 > 80% од предвиђених вредности (степен 1), док би другу групу испитаника чинили пацијенти са средње тешким обликом хроничне опструктивне болести плућа са вредностима FEV-1 од 50-80% (степен 2). Трећу групу испитаника чинили би пацијенти са тешким и веома тешким обликом хроничне опструктивне болести плућа са вредностима FEV-1 < 50% (степен 3). Сви испитаници током прегледа попуњаваће анкетни упитник за процену симптома депресије који је креиран од стране експерата Министарства здравља Републике Србије за потребе скрининга симптома депресије у примарној здравственој заштити и упитник за испитивање квалитета живота и животног задовољства (Q-LES-Q). Клиничка дијагноза депресије код пацијената који болују од хроничне опструктивне болести плућа биће постављена од стране психијатра у установама примарне здравствене заштите у складу са званичним препорукама за дијагнозу и лечење депресивног поремећаја. У циљу процене интезитета симптома депресије код пацијената који болују од хроничне опструктивне болести плућа користиће се Хамилтонова скала за испитивање интезитета симптома депресије код пацијената код којих је дијагностикован депресивни поремећај. Терапију антидепресивима прописиваће психијатар у установама примарне здравствене заштите у складу са водичима добре клиничке праксе и сопственом клиничком праксом.

Протокол се састоји од 5 планираних посета за пацијенте све три групе. На првој посети се узимају од испитаника хетероanamнестичким подаци, главне тегобе, садашња болест, лична и породична анамнеза, и они се подвргавају клиничко-психијатријској експлорацији. Испитаници све три групе током прегледа попуњаваће анкетни упитник за процену симптома депресије, на основу којег ће бити категорисани у две групе. Нормално

расположење (укупни скор од 0-4 на скали за процену симптома депресије) чинили би пацијенти прве групе, а другу групу пацијенти са различитим степеном симптома депресије (скор од 5 и више). Пацијенти друге групе биће поново подвргнути клиничко-психијатријској експлрацији, а затим ординирана терапија антидепресивима, у складу са важећим смерницама, у дужини од 8 недеља. Пацијенти којима је ординирана антидепресивна терапија биће подељени у две групе:

- пацијенти којима су прописани SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) антидепресиви
- пацијенти којима су прописани сви остали антидепресиви, изузев трицикличних антидепресива.

Пацијенти којима су од стране ординирајућег психијатра евентуално прописани антидепресиви из групе трициклика биће изузети из истраживања због профила нежељених дејстава ове групе лекова. На петој посети, након 8 недеља, наведени поступци са прве посете биће поновљени (психички статус и процена скалама).

У обзир ће бити узети следећи чиниоци: пол испитаниака, старост испитаника, клиничке карактеристике, улога херидитета, врста ординиране терапије антидепресивима, као и тип терапијског одговора.

Инструменти психијатријске процене:

1. Скрининг за процену симптома депресије креиран од стране експерата Министарства здравља Републике Србије
2. Хамилтонома скала за процену интезитета симптома депресије
3. Упитник за испитивање квалитета живота и животног задовољства(Q-LES-Q).

В.УЗОРКОВАЊЕ

Студијску популацију чинило би 120 пацијената примарне здравствене заштите којима је постављена дијагноза хроничне опструктивне болести плућа са коморбидитетом депресивног поремећаја. Испитаници који би припадали овој студијској популацији били би пацијенти оба пола, оболели од хроничне опструктивне болести плућа лечени у примарној здравственој заштити. У студију ће бити укључени сви пацијенти који испуњавају критеријуме за укључивање:

1. Пристанак пацијента и очувана способност расуђивања за истраживање
2. Постојање депресивног поремећаја према дијагностичким критеријумима Међународне класификације болести (МКБ-10).

3. Дијагноза хроничне опструктивне болести плућа степенована на основу најновијих препорука GOLD-2015 (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), спирометријске класификације опструкције и степена диспнеје мерене скалом за процену диспнеје (mMRC).
4. Година старости (18-65 година).

Критеријуми за искључивање:

1. Присуство других психијатријских и неуролошких поремећаја:
 - шизофренија
 - болести зависности
 - деменција
 - епилепсија.
2. Присуство соматских поремећаја:
 - инсулин зависни дијабетес мелитус
 - малигна обољења
 - хронична бубрежна инсуфицијенција
 - хронична хепатична инсуфицијенција
 - вентрикуларне аритмије
 - исхемијска болест срца.
3. Пацијенти на терапији трицикличним антидепресивима.

Г.ВАРИЈАБЛЕ

Варијабле ће бити добијене на основу увида у медицинску документацију (здравствени картон), као и попуњавањем Хамилтонове скале за процену депресивности и упитника за испитивање квалитета живота и животног задовољства (Q-LES-Q). Код пацијената оболелих од хроничне опструктивне болести плућа били би узети подаци релевантни за истраживање (општи социо-демографски, подаци о садашњој болести и лечењу, подаци о личној и породичној анамнези и досадашњој терапији). Свим испитаницима из групе оболелих од хроничне опструктивне болести плућа биће урађене психијатријске процене.

Независне варијабле: пол, године живота, здравствене тегобе, физичка активност, задовољство сопственим изгледом, животом, социјални живот

Зависне варијабле: субјективни осећај испитаника: осећање празнине, нерасположења, безнадежности, нервозе, раздражљивости, напетости, песимистички став о будућности,

проблеми са спавањем, умор, замарање и смањење енергије, интересовање за послове и догађаје, размишљање о себи, концентрација, суицидалне идеје.

Д. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Прорачун величине узорка је заснован на претпоставци да ће између болесника са најлакшим и најтежим обликом хроничне опструктивне болести плућа, а који истовремено имају и симптоме депресије постојати значајна статистичка разлика у укупним скоровима Хамилтонове скале, и то 18 ± 8 (одговара средње тешкој депресији) наспрам 24 ± 10 бодова између поменутих група (одговара тешкој депресији). Поменута разлика скорова је заснована на досадашњим искуствима процене овом скалом тежине депресије и хипотезом да између група постоји квалитативна разлика, за бар једну категорију, у тежини депресивних симптома.

Применом наведених параметара и употребом одговарајућег рачунарског програма, за Т-тест два независна узорка, уз алфа 0.05 и снагу студије 0.8, за однос испитаника у групама 1:1 је израчунат најмањи број од по 37 испитаника у свакој од група. Имајући у виду да дизајн студије предвиђа три групе, утврђен је најмањи број од по 40 болесника у свакој од њих, односно 120 испитаника за укупну студијску популацију.

Ђ. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Прикупљени подаци ће бити организовани и унесени у табелу статистичког програма СПСС верзија 18. Значајност разлике у вредностима континуалних варијабли између група биће тестирана Студентовим Т-тестом за независне узорке (ако постоји нормална расподела) или Ман-Витнијевим тестом (ако нема нормалне расподеле). Значајност разлике у процентуалној заступљености појединих категорија између група биће тестирана Хи-квадрат тестом или Фишеровим тестом. За процену предикције интезитета депресивне симптоматологије / присуства симптома депресије биће коришћена линеарна логистичка / бинарна логистичка регресија. Ниво квалитета живота (укупног и у доменама) приказаше се табеларно, дескриптивним статистичким параметрима (аритметичка средина, стандардна девијација, коефицијент варијације) у категоријама посматраних обележја, паралелно са приказом учесталости. У свим тестовима статистичка значајност биће одређена вредношћу $p < 0.05$.

2.7. Очекивани резултати и значај студије

Овим истраживањем очекује се да резултати покажу позитивну корелацију између степена тежине хроничне опструктивне болести плућа и тежине депресивног поремећаја, као и да постоји значајна разлика у исходу лечења антидепресивима у условима рутинске праксе болесника код којих постоји хронична опструктивна болест плућа и депресивни поремећај

у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа. Добијени резултати овом студијом учинили би значајан корак ка побољшању квалитета живота пацијената са симптомима депресије оболелих од хроничне опструктивне болести плућа коришћењем антидепресивне терапије, а тиме и целокупног исхода лечења оболелих од хроничне опструктивне болести плућа.

2.8. Оквирни садржај дисертације

За истраживање примениће се проспективно-кохортна студија праћења исхода лечења антидепресивима коморбидитетне депресије у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа. Психометријске процене присутне психопатологије вршиће се коришћењем Хамилтонове скале за депресију и упитника за испитивање квалитета живота и животног задовољства (Q-LES-Q). Као што је већ наведено, очекује се да резултати покажу позитивну корелацију између степена тежине хроничне опструктивне болести плућа и тежине депресивног поремећаја, као и да постоји значајна разлика у исходу лечења антидепресивима у условима рутинске праксе болесника код којих постоји хронични опструктивна болест плућа и депресивни поремећај у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести плућа. Добијени резултати учинили би значајан корак ка побољшању квалитета живота пацијената са симптомима депресије оболелих од хроничне опструктивне болести плућа коришћењем антидепресивне терапије, а тиме и целокупног исхода лечења оболелих од хроничне опструктивне болести плућа.

2.9. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. др Горана Михајловић, редовног професора Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија. Проф. др Горан Михајловић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно наставног подмлатка.

2.10 Научана област дисертације

Медицина. Ужа област. Неуронаке

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова, др мед. Ивана Јелић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од великог научног и практичног значаја у циљу праћења исхода лечења антидепресивима коморбидитетне депресије у односу на степен тежине хроничне опструктивне болести.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске кандидата др мед. Иване Јелић под називом “Анализа утицаја тежине хроничне опструктивне болести плућа на исходе лечења антидепресивима код болесника са коморбидитетом депресивног поремећаја” и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

- 1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
- 2. Проф. др Зорица Лазић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина
- 3. Доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија
- 4. Проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармакологија
- 5. Проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина

