



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
Факултет медицинских наука

Батрић М. Бабовић

**Повезаност биохемијских и параметара
инфламације са менталним статусом и
квалитетом живота пацијената на
хроничном програму хемодијализе**

докторска дисертација

Крагујевац, 2024



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
Fakultet medicinskih nauka

Batrić M. Babović

**Povezanost biohemijskih i parametara
inflamacije sa mentalnim statusom i
kvalitetom života pacijenata na hroničnom
programu hemodijalize**

doktorska disertacija

Kragujevac, 2024



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
Faculty of Medical Sciences

Batrić M. Babović

**Association of biochemical parameters
and parameters of inflammation with
mental status and quality of life in chronic
hemodialysis patients**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2024.

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор	
Име и презиме: Батрић Бабовић	
Датум и место рођења: 16.11.1977, Беране, Црна Гора	
Садашње запослење: Специјалиста интерне медицине, нефролог, Клинички центар Црне Горе, Подгорица, Клиника за нефрологију	
Докторска дисертација	
Наслов: Повезаност биохемијских и параметара инфламације са менталним статусом и квалитетом живота пацијената на хроничном програму хемодијализе	
Број страница: 123	
Број слика: 50 фигура и 16 табела	
Број библиографских података: 241	
Установа и место где је рад израђен: Клинички центар Црне Горе, Подгорица, Клиника за нефрологију	
Научна област (УДК): медицина	
Ментор: проф. др Олгица Михаљевић, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија	
Датум пријаве теме: 07.12.2021. године	
Број и датум одлуке Већа универзитета о прихватању теме докторске дисертације: IV-03-349/8, 17.05.2022. године	

Identifikaciona stranica doktorske disertacije

Autor	
Ime i prezime: Batrić Babović	
Datum i mesto rođenja: 16.11.1977, Berane, Crna Gora	
Sadašnje zaposlenje: Specijalista interne medicine, nefrolog, Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Klinika za nefrologiju	
Doktorska disertacija	
Naslov: Povezanost biohemijskih i parametara inflamacije sa mentalnim statusom i kvalitetom života pacijenata na hroničnom programu hemodijalize	
Broj stranica: 123	
Broj slika: 50 figura i 16 tabela	
Broj bibliografskih podataka: 241	
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Klinički centar Crne Gore, Podgorica, Klinika za nefrologiju	
Naučna oblast (UDK): medicina	
Mentor: prof. dr Olgica Mihaljević, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija	
Datum prijave teme: 07.12.2021. godine	
Broj i datum odluke Veća univerziteta o prihvatanju teme doktorske disertacije: IV-03-349/8, 17.05.2022. godine	

Doctoral dissertation identification page

Author
Name and surname: Batrić Babović
Date and place of birth: 16.11.1977, Berane, Crna Gora
Current employment: Internal medicine specialist, nephrologist, Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Nephrology Clinic
Doctoral Dissertation
Title: Association of biochemical parameters and parameters of inflammation with mental status and quality of life in chronic hemodialysis patients
No. of pages: 123
No. of images: 50 figures and 16 tables
No. of bibliographic data: 241
Institution and place of work: Clinical Center of Montenegro, Podgorica, Nephrology Clinic
Scientific area (UDK): Medicine
Mentor: prof. Dr Olgica Mihaljević, associate professor of the Faculty of medical sciences of the University in Kragujevac for the narrow scientific field of Pathophysiology
Topic Application Date: 07.12.2021.
Decision number and date of acceptance of doctoral dissertation: IV-03-349/8, 17.05.2022.

САЖЕТАК

Увод: Патофизиолошки аспекти депресивности и анксиозности код хроничне болести бубрега недовољно су расветљени, а савремена истраживања указују на повезаност β 2-микроглобулина и системске инфламације са менталним статусом. Циљ студије био је да се анализира утицај биохемијских и параметара инфламације на депресивност, анксиозност и квалитет живота пацијената на хемодијализи.

Материјал и методе: Истраживање је дизајнирано као клиничка опсервациона студија пресека којом је обухваћено 88 пацијената са хроничном болешћу бубрега на програму хемодијализе, 85 пацијената са хроничном болешћу бубрега на конзервативној терапији и 50 здравих испитаника. Концентрација биохемијских и параметара инфламације одређивана је применом стандардних лабораторијских метода. За процену присуства симптома депресивности и анксиозности коришћен је PHQ-9 (*The Patient Health Questionnaire*) упитник, односно Бекова скала анксиозности (BAI). Квалитет живота студијске популације утврђен је применом *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) скорa.

Резултати: Пацијенти на хроничном програму хемодијализе имају наглашеније симптоме депресивности и анксиозности у односу на остатак студијске популације, тако да је клинички значајна депресивност заступљена код 55,7% испитаника, а клиничка значајна анксиозност код 27,2% испитаника. Присуство депресивности и анксиозности значајно редукује квалитет живота пацијената на хемодијализи. Постоји статистички значајна позитивна корелација концентрације уремијских токсина, укључујући и β 2-микроглобулин, и маркера инфламације са симптомима депресивности и анксиозности код пацијената на хемодијализи.

Закључак: Уремијски токсини и системска инфламација имају значајну улогу у предикцији поремећаја менталног статуса и квалитета живота пацијената на хроничном програму хемодијализе.

Кључне речи: β 2-микроглобулин, инфламација, депресивност, анксиозност, квалитет живота, хронична болест бубрега

ABSTRACT

Introduction: The pathophysiological aspects of depression and anxiety in chronic kidney disease are not sufficiently elucidated, and modern research indicates a connection between β 2-microglobulin and systemic inflammation with mental health. The aim of the study was to analyze the influence of biochemical and inflammatory parameters on depression, anxiety, and quality of life of hemodialysis patients.

Materials and Methods: The study was designed as a clinical observational cross-sectional study that included 88 patients with chronic kidney disease on hemodialysis, 85 patients with chronic kidney disease on conservative therapy, and 50 healthy subjects. The concentration of biochemical and inflammatory parameters was determined using standard laboratory methods. The PHQ-9 (*The Patient Health Questionnaire*) and the Beck Anxiety Inventory (BAI) were used to assess the presence of symptoms of depression and anxiety. The quality of life of the study population was determined using the *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) score.

Results: Hemodialysis patients have more pronounced symptoms of depression and anxiety compared to the rest of the study population, with clinically significant depression and anxiety represented in 55.7% of the subjects, 27.2% of the subjects, respectively. The presence of depression and anxiety significantly reduces the quality of life of hemodialysis patients. There is a statistically significant positive correlation between the concentration of uremic toxins, including β 2-microglobulin, and inflammatory markers with symptoms of depression and anxiety in hemodialysis patients.

Conclusion: Uremic toxins and systemic inflammation play a significant role in predicting mental health disorders and quality of life of hemodialysis patients.

Key words: β 2-microglobulin, inflammation, depression, anxiety, quality of life, chronic kidney disease

САДРЖАЈ

1. Увод	2
1.1. Хронична болест бубрега – дефиниција, класификација, епидемиолошки и патофизиолошки аспекти.....	2
1.2. Хронична болест бубрега- компликације и терапијски приступ.....	4
1.3. Психопатолошки поремећаји код пацијената са хроничном болешћу бубрега на хемодијализи.....	5
1.4. Депресивност код пацијената са хроничном болешћу бубрега.....	6
1.5. Анксиозност код пацијената са хроничном болешћу бубрега.....	7
1.6. $\beta 2$ микроглобулин – структура, функције и потенцијална веза са психопатолошким поремећајима код пацијената на хемодијализи.....	8
1.7. Системска инфламација ниског степена у хроничној бубрежној болести – повезаност са психопатолошким поремећајима код пацијената на хемодијализи.....	10
1.8. Квалитет живота пацијената на хроничном програму хемодијализе.....	12
2. Циљ истраживања	13
3. Материјал и методе	15
3.1. Врста студије	16
3.2. Студијска популација.....	16
3.3. Узорковање.....	16
3.4. Варијабле које се мере у студији.....	19
3.5. Снага студије и величина узорка.....	19
3.6. Статистичка обрада података.....	20
4. Резултати.....	21
4.1. Демографске и клиничке карактеристике студијске популације	22
4.2. Биохемијски параметри код студијске популације.....	26
4.3. Хематолошки параметри код студијске популације.....	32
4.4. Параметри инфламације код студијске популације.....	36
4.5. Доплер-сонографски преглед крвних судова врата код студијске популације.....	38
4.6. Анализа симптома депресивности код студијске популације.....	39
4.7. Анализа симптома анксиозности код студијске популације.....	41
4.8. Анализа квалитета живота код студијске популације.....	43
4.9. Анализа степена социјалне подршке.....	44
4.10. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације.....	47

4.10.1. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе.....	47
4.10.2. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативној терапији.....	49
4.10.3. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника.....	50
4.11. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације.....	51
4.11.1. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе.....	51
4.11.2. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности пацијената на конзервативном третману.....	54
4.11.3. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника.....	55
4.12. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације.....	56
4.12.1. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе.....	56
4.12.2. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативном третману.....	57
4.12.3. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника.....	58
4.13. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације.....	58
4.13.1. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе.....	59
4.13.2. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативном третману.....	59
4.13.3. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника.....	60
4.14. Анализа повезаности степена социјалне подршке са симптома депресивности и анксиозности код студијске популације.....	61
4.15. Анализа повезаности симптома депресивности и анксиозности са квалитетом живота код студијске популације.....	65

4.16.	Анализа утицаја демографско-клиничких, биохемијских, хематолошких и параметара инфламације на заступљеност симптома депресивности и анксиозности код пацијената на програму хемодијализе.....	67
4.17.	Анализа предиктивног значаја одабраних параметара за појаву клинички значајне депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе.....	72
5.	Дискусија	90
6.	Закључци	105
7.	Литература	110

УВОД

1. УВОД

1.1. Хронична болест бубрега – дефиниција, класификација, епидемиолошки и патофизиолошки аспекти

Хронична болест бубрега (ХББ) представља један од најзначајнијих јавноздравствених проблема данашњице са процијењеном стопом глобалног оптерећења од 10–15%, што је чини битним узроком морталитета (1). Према KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) смјерницама ХББ подразумева присуство абнормалности структуре и/или функције бубрега (представљене редукцијом јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) испод 60 ml/min/1,73m²), присутне дуже од 3 мјесеца, без обзира на узрок (2). Осим ЈГФ, остали маркери оштећења бубрега обухватају: албуминурију (екскреција албумина $\geq 30\text{mg}/24\text{h}$ односно албуминско–креатинински индекс у урину $\geq 30\text{ mg/g}$), абнормалности утврђене патохистолошким прегледом, абнормалности у седименту урина (цилиндри, тубуларне епителне ћелије), структурне абнормалности детектоване техникама визуелизације бубрега (ултразвук, компјутеризована томографија, магнетна резонанца, ангиографија), електролитне и друге абнормалности услед тубуларних поремећаја (бубрежни тубуларни синдроми), и историју трансплантације бубрега. Класификација болести заснива се на процијењеној ЈГФ и албуминурији. Разликујемо 6 категорија ХББ на основу јачине гломерулске филтрације: G1 стадијум (ЈГФ $\geq 90\text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$), G2 стадијум (ЈГФ=60–89 ml/min/1,73m²), G3 стадијум (подстадијум G3a, ЈГФ=45–59 ml/min/1,73m² и подстадијум G3b, ЈГФ=30–44 ml/min/1,73m²), G4 стадијум (ЈГФ=15–29 ml/min/1,73m²) и терминални G5 стадијум (ЈГФ<15 ml/min/1,73m²). За разлику од почетних стадијума болести, за G4 и G5 стадијум карактеристично је озбиљно снижење ЈГФ које указује на узапредовалу фазу ХББ и отказивање бубрега, те потребу за лечењем методама за замјену функције бубрега (*renal replacement therapy*). Имајући у виду важност протеинурије у патогенези прогресије болести, ХББ се додатно класификује на основу интензитета албуминурије, тј. вредности албуминско–креатининског индекса (*Albumin-to-Creatinine Ratio*, ACR): A1 стадијум нормалне до благо повећане протеинурије (ACR < 30 mg/g), A2 стадијум умјерено повећане протеинурије (ACR = 30–299 mg/g), и A3 стадијум озбиљно повећане протеинурије (ACR $\geq 300\text{ mg/g}$) (2). Сваки G стадијум подкатегорисан је у зависности од степена албуминурије односно албуминско–креатининског индекса у урину (3). Категоризација ХББ на основу ЈГФ и изражености албуминурије у складу је са чињеницом да наведени параметри, независно један од другог, могу бити предиктори настанка нежељених исхода код пацијената са ХББ (4).

Етиолошки аспекти болести показују варијације зависно од географског подручја, етничке припадности и социо–демографских карактеристика, али се у већини случајева као најчешћи разлози настанка ХББ наводе: дијабетес мелитус (предоминантно тип 2 шећерне болести удружен са гојазношћу, 30–50% случајева), артеријска хипертензија (око 27% случајева), примарни гломерулонефритиси (око 8% случајева), хронични тубулоинтерстицијски нефритиси (око 3,5% случајева), (поли)цистична болест бубрега (око 3%) и остало (секундарни гломерулонефритиси, васкулитиси, дискразије плазма ћелија, неоплазме, хронична употреба антиинфламаторних лекова, аутоимунске болести и др) (по 2% случајева) (5).

Ток болести под утицајем је бројних фактора ризика, како традиционалних (немодификабилних), тако и нетрадиционалних (потенцијално модификабилних) фактора. Међу традиционалним факторима, значајну улогу у прогресији ХББ имају старија животна доб (линерано повећање инциденце ХББ са старошћу услед опадања ЛГФ као и евентуално присуство коморбидитета код старих) (6), мушки пол (подаци из претходних студија указују на заштитне ефекте естрогена и већу инциденцу затајења бубрега код мушкараца) (7,8), генетски фактори (полиморфизми појединачних нуклеотида у генима укљученим у метаболизам фолата и активност ренин–ангиотензин–алдостерон система) (9,10), етничка припадност (Афроамериканци, Хиспаноамериканци, јужноазијски и пацифички Азијати) (разлике у вези са расом вишеструке и везане за различиту преваленцију дијабетес мелитуса, хипертензије и гојазности као најчешћих узрочника ХББ, генетске факторе, социоекономске и културолошке разлике) (11,12). У нетрадиционалне, модификабилне, факторе ризика спадају: системска хипертензија (13), метаболички фактори (гојазност, инсулинска резистенција, дислипидемија и хиперурикемија) (14,15), конзумирање цигарета и протеинурија (16,17).

Основни патофизиолошки супстрат ХББ је ентитет означен као фокална сегментна гломерулосклероза. Трајно нарушавање архитектонике бубрега настаје услед прогресивне фиброзе која захвата све сегменте нефрона и хистолошки даје слику гломерулосклерозе, тубуларне атрофије, интерстицијалне фиброзе и васкуларне склерозе. Иницијална промјена у патогенези ХББ је оштећење ендотела („*cell injury*”) настало дејством одговарајућег етиолошког фактора, које води појави гломеруларне микроинфламације (18). Инфламаторне ћелије, превасходно моноцитно-макрофагне линије, секрецијом одговарајућих цитокина и фактора раста, активирају мезангијалне ћелије стимулишући њихову пролиферацију, али и дедиференцијацију у мезангиобласте, способне за продукцију прекомјерног екстрацелуларног матрикса. Матриксна експанзија додатно бива стимулисана од стране (мио)фибробластних ћелија чиме се трајно нарушава структура базалне мембране, не само присуством фиброзног ткива (фибриларни колаген I и II, протеоглигани и гликопротеини) већ и каснијом индукцијом апоптозе и некрозе ћелија, мезангиолизом и подоцитопенијом. Сличне промјене захватају и тубуларни сегмент нефрона, од стимулације тубуларних епителних ћелија на продукцију хемокина, хемотаксе ћелија инфламације у интерстицијум бубрега и индукције интерстицијалне фиброзе кроз интеракцију поменутих ћелија са интерстицијалним миофибробластима. С друге стране, смањује се регенеративни капацитет ћелија тубуларног епитела. Налик мезангијалним ћелијама и подоцитима, тубуларне епителне ћелије подлежу апоптози што за последицу има тубуларну атрофију (19). Тубулоинтерстицијалној инфламацији доприноси и капиларно цурење протеина плазме услед повећане пропустљивости интерстицијалних капилара. Смањење површине интерстицијалних капилара и потенцирање хипоксије води даљој прогресији болести кроз активацију ренин–ангиотензин–алдостерон система и настанак ангиотензина 2 који потенцира оксидативни стрес, усходну регулацију трансформишућег фактора раста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) и експанзију екстрацелуларног матрикса (20,21).

Из свега наведеног следи да је ХББ глобални здравствени проблем присутан код око 843,6 милиона људи широм свијета (22). Претпоставка је да је тренд растуће преваленције последица старења становништва, али и учесталије појаве болести које имају кључну улогу у етиопатогенези ХББ попут дијабетеса тип 2, хипертензије, и кардиоваскуларних болести (23). У вези са овим, утврђено је да дијабетес погађа 285 милиона одраслих широм свијета, те да ће се овај број повећати за 69% у развијеним земљама, односно за 20% у земљама у развоју до 2030. године.

Слично, указано је да око 60% свјетске популације болује од хипертензије што је далеко више од бројки из 2000.године (24). Преваленција ХББ могла би бити још и већа с обзиром на асимптоматски, тихи, ток почетних стадијума болести (6).

Напоследку, ХББ се повезује и са високом стопом смртности. Према глобалним здравственим проценама *Thomasa* и сарадника (25), смањење ЈГФ и ХББ доведе се у везу са 2,2 милиона смртних случајева широм свијета, од којих је 0,96 милиона повезано са завршним стадијумом болести (*End Stage Renal Disease*, ESRD). Овај повећани ризик од леталног исхода експоненцијално расте са прогресивним погоршањем функције бубрега и углавном се може приписати смрти од кардиоваскуларних болести (26).

Global burden disease истраживање указало је на раст ХББ на листи узрока смрти, наводећи у свом извјештају 2017.године да се ХББ налази на 12.мјесту (27). Предвиђања су да ће ХББ постати пети највећи узрок изгубљених година живота на глобалном нивоу до 2040.године (28).

1.2. Хронична болест бубрега- компликације и терапијски приступ

Природа ХББ је прогресивног карактера, са тенденцијом погоршања услед иреверзибилног оштећења функције бубрега и развоја бројних компликација као резултат ендogene интоксикације уремијским токсинима. Неке од ових компликација се могу лако дефинисати и квантификовати (кардиоваскуларне болести, хипертензија, анемија, поремећај минерала и костију, ендокрини поремећаји, електролити дисбаланс и абнормалности ацидобазног статуса), док су друге компликације недовољно разјашњене патогенезе (анорексија, умор, кахексија, пруритус, мучнина), и могу се манифестовати као комплексни симптоми који су често повезани са узнапредовалом болешћу бубрега. Чињеница је да наведене компликације доприносе високом морбидитету и морталитету као и лошем квалитету живота пацијената (29). Међу њима, водећу улогу имају кардиоваскуларна обољења. Процењује се да око 50% пацијената са ХББ има ризик од развоја нежељених кардиоваскуларних догађаја, као и да смртност од кардиоваскуларних болести чини 40% до 50% свих смртних случајева код појединаца у узнапредовалом и завршном стадијуму ХББ, у поређењу са 26% код особа код којих је очувана функција бубрега (5,30). Иначе, клиничка експресија компликација позитивно корелира са степеном смањења ЈГФ, па у том смислу део њих остаје непрепознат у иницијалним фазама болести. Такође, сматра се да уремијски токсини доприносе инфламацији, дисфункцији имунског система, тромбоцитопатији и повећаном ризику од крварења, интестиналној дисбиози као и измјењеном метаболизму лекова (31,32).

Терапијски приступ пацијентима са ХББ првенствено зависи од тежине болести, те се тако у стадијумима G1–G3 примјењује конзервативна терапија (контрола фактора ризика за прогресију болести, фармакотерапија, дијета) ради успоравања прогресије болести и спречавања или лечења компликација и коморбидних стања. Под прогресијом ХББ подразумева се редукција ЈГФ $\geq 25\%$ у односу на полазне вриједности и односи се на све стадијуме ХББ (33). G4 стадијум подразумева припрему пацијената за неку од метода за замјену функције бубрега (дијализа или трансплатација), која дефинитивно постаје неопходна за одржавање живота у завршном стадијуму ХББ.

Одлука о започињању дијализе код пацијената са ХББ укључује разматрање субјективних и објективних параметара од стране лекара и пацијента: процјена здравственог стања пацијента укључујући и психолошке аспекте, процјена квалитета живота пацијента пре започињања терапије, ризици повезани са увођењем и примјеном одређене методе за замјену функције бубрега.

Широм света, хемодијализа је најчешћи модалитет дијализе (34). Хемодијализа је третман за пацијенте у завршном стадијуму ХББ током кога се кроз селективно пропустљиву дијализну мембрану уклањају отпадни продукти метаболизма, а истовремено преузимају за организам неопходне супстанце из раствора за дијализу. На овај начин проласком крви кроз полупропусне мембране долази до корекције њеног хемијског састава, након чега се иста враћа у тијело (33,35). Већина људи захтева минимум 12 сати дијализе током недеље, која је по правилу подељена у три сесије. Подаци из литературе говоре да око 4 милиона људи у свјету захтева неку од метода за замјену функције бубрега, при чему је хемодијализа чини око 69% свих метода за замјену функције бубрега, као и 89% свих дијализа (36).

Иако је хемодијализни метод лечења комплексан, и праћен извесним компликацијама (интрадијализна хипотензија/хипертензија, невољне мишићне контракције, умор, наузеја, бол, грозница, пруритус, несаница, главобоља, когнитивни поремећаји) (37), претходно спроведене студије говоре у прилог ефикасности третмана посматрано са аспекта смањења стопе морталитета. Европско удружење за дијализу и трансплантацију (ERA–EDTA) је у свом извешају 2016. године указало на стабилну стопу петогодишњег преживљавања пацијената од 42% (38). Такође, многе опсервационе студије су указале на повезаност дужег времена лијечења и растуће стопе преживљавања међу пацијентима на хемодијализи (39,40). DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) ретроспективна студија је утврдила да је најкритичнији период првих 90 дана од започињања хемодијализе, док се касније стопа морталитета смањује (41).

Несумњиво је да хемодијализни третман води значајним промјенама у функционисању пацијената (42), углавном због пропратних оштећења или наметнутих ограничења у готово свим доменима њиховог свакодневног живота (43,44).

1.3. Психопатолошки поремећаји код пацијената са хроничном болешћу бубрега на хемодијализи

Прогресивна природа хроничне болести бубрега, као и потреба за увођењем дијализне терапије у завршној фази, резултује психосоцијалном алтерацијом личности и лошом перцепцијом здравља, која умногоме утиче на квалитет живота пацијената и исход болести (45). Иако су напори већине здравствених радника фокусирани на биолошку димензију ХББ, психопатолошки поремећаји код пацијената на хемодијализи могли би бити од пресудног значаја за постизање жељеног медицинског исхода. Сусрет са више стресора приликом отпочињања дијализне терапије (специфичности терапијског режима, ограничења у свакодневним активностима, страх од смрти и изостанка социјалне подршке, умор), могли би резултовати одговарајућим психопатолошким поремећајима. Желећи да истакне значај истих, Левин је увео појам „психонефрологије“ (46).

Подизање свјести о значају психопатолошких компликација код пацијената са ХББ ради обезбеђивања одговарајућег лечења за сада је постигнуто у Сједињеним Америчким Државама као резултат *Medicare's Quality* програма, који захтјева скрининг на депресију (47).

Депресивност и анксиозност су најчешћи психолошки поремећаји код пацијената са ХББ (48). Претходне студије су утврдиле да је учесталост депресивности код пацијената са ХББ три пута већа него у општој популацији (49,50). За сада се чини да је депресивна симптоматологија заступљенија код пацијената на дијализи у односу на пацијенте на конзервативној терапији, иако су публиковани резултати неуједначени и углавном фокусирани на дијализне пацијенте (51,52). За разлику од депресивности, веза између анксиозности и ХББ релативно је мање проучавана, дијелом због суптилније клиничке презентације и погрешне интерпретације симптома анксиозности који се најчешће приписују депресивном расположењу појединца (47). С друге стране, осјећај неизвесности и страха од непосредне угрожености, као израз анксиозног поремећаја, могла би објаснити наизглед ирационална понашања пацијената са ХББ, која између осталог укључују и одустајање од дијализне терапије.

Патофизиолошки аспекти депресивности и анксиозности у ХББ за сада су недовољно расветљени. Претпоставља се да значајну улогу у њиховом настанку има смањена неуропластичност, измјењена неуротрансмисија услед накупљања уремијских токсина, инфламација, хронични стрес, присуство компликација болести (дефицит нутритивних елемената, електролитни дисбаланс, анемија), и функционални поремећаји повезани са дијализним третманом и ограничењем дневних активности (53–55).

1.4. Депресивност код пацијената са хроничном болешћу бубрега

Према смјерницама Свјетске здравствене организације (*World Health Organization*, *WHO*), депресија је ментални поремећај који се презентује тугом, губитком интересовања или задовољства, осјећајем кривице или ниске вредности, поремећајем сна или апетита, осјећајем умора као и слабом концентрацијом (56). Генерално, ријеч је о емоционалном стању које карактеришу соматски и когнитивни симптоми, у трајању дуже од две недеље, што је и главни критеријум приликом постављања клиничке дијагнозе (57). Додатно, испољавање депресивности може подразумевати друштвену изолацију, промјену расположења или физичког функционисања и/или изражене физичке тегобе, које поред већ наведених поремећаја сна и апетита, подразумевају и смањење бриге о себи.

Депресивност је свакако један од најчешћих психијатријских поремећаја код пацијената са ХББ, поготово оних на хроничном програму хемодијализе (58), што се делом може приписати психосоцијалним и биолошким променама које прате овај третман (59,60).

Преваленција депресивне симптоматологије код пацијената са ХББ била је предмет многих студија до сада. Оно што се да примјетити је да су резултати раније спроведених истраживања прилично неусаглашени, са варирајућом учесталошћу депресивности код пацијената на хемодијализи, у распону 19–68% (61). Тако су *Anderson* и сарадници утврдили да 53,7% студијске популације коју је чинило 485 пацијената са ХББ има изражене, клинички значајне, депресивне симптоме (62).

Осим тога, за сада је мало студија које су се бавиле анализом депресивности код ХББ пацијената на конзервативном третману. *Andrade* је закључио да је депресивна симптоматологија незнатно више заступљена код пацијената на хемодијализи у односу на пацијенте на конзервативном третману (41,6% наспрам 37,3%) (63). Супротно, разлика у изражености симптома депресије код пацијената са ХББ на хемодијализи и пацијената са ХББ на конзервативном третману показала се статистички значајном током истраживања спроведног од стране *Amira* (34,5% наспрам 13,3%) (64).

Метаанализа групе аутора са Новог Зеланда такође је указала на већу преваленцију депресивности код пацијената са ХББ на хемодијализи (39,3%) у односу на групу преддијализних пацијената (26,5%) (65), приписујући овакав налаз преклапању соматских симптома депресије са симптомима уремије. Преваленција депресивних симптома код пацијената са ХББ свакако је већа како у односу на општу популацију, тако и у односу на друге хроничне болести: дијабетес (12–18%), коронарну болест (15–23%), хроничну опструктивну болест плућа (око 25%) (66).

Патогенетска основа депресивности код пацијената у завршном стадијуму болести бубрега за сада није у потпуности расветљена, мада се сматра да значајну улогу у њеном испољавању имају бихејвиорални и биолошки фактори. Бихејвиорални фактори обухватају саме симптоме ХББ, лош квалитет живота, ограничења дневних активности, и недостатак социјалне подршке током хемодијализе. Биолошки фактори се односе на инфламацију, измјењену активност аутономног нервног система, генетске факторе и коморбидитете (66,67). Неурохуморални одговор организма на хемодијализу укључује могућу промјену неуротрансмitera уремијом, са последичном изменом серотонергичке и норепинефричке функције (68). Потенцирајући фактори за испољавање депресивне симптоматологије били би и женски пол, старост, конзумирање цигарета, недостатак витамина Б12, анемија, и измјене у обрасцу секреције кортизола (69).

Оно што је и више него познато је да је депресија повезана са лошим квалитетом живота и неповољним медицинским исходима код пацијената у завршној фази ХББ (70,71). Наиме, утврђено је да присуство симптома депресивности повећава стопу морталитета за 1,5 пута код пацијената на хемодијализи (72). Нарочито је анализирана повезаност депресивности са кардиоваскуларним догађајима као водећим узорком смрти код пацијената са ХББ у завршном стадијуму болести (73). Могуће објашњење за повезаност депресивне симптоматологије и нежељених кардиоваскуларних догађаја подразумевало би депресијом индуковано повећање инфламације и убрзање атеросклерозе, те стимулацију агрегације тромбоцита. Наведени патолошки процеси додатно су потенцирани модулацијом васкуларног тонуса услед промјене нивоа серотонина и функције аутономног нервног система који се јављају у склопу депресије (67).

1.5. Анксиозност код пацијената са хроничном болешћу бубрега

Анксиозност је емоционално стање у којем појединац доживљава интензиван страх од евентуалних претећих ситуација. Према дефиницији Америчког удружења психијатара ради се о „антиципацији непосредне опасности тј. угрожености“ (74). Карактеристично је да интензитет страха превазилази стварни ниво претње. За постављање клиничке дијагнозе анксиозног поремећаја потребно је минимално трајање симптоматологије од 6 мјесеци. Разликује се више типова анксиозности: специфична фобија (у случају да је страх везан за одређену ситуацију), социјални анксиозни поремећај (страх због друштвених ситуација), панични поремећај (понављајући неочекивани напади панике), агорафобија (изражен страх на отвореном и изван куће) и генерализовани анксиозни поремећај. Последњи у низу означава се као хронична забринутост у трајању дужем од шест мјесеци, која се манифестује присуством најмање три од следећих симптома: осјећај узнемирености, умор, тешкоће у концентрацији, раздражљивост, напетост мишића, и поремећај сна. Такође, могућа је појава тремора, палпитација, парестезија, и недостатка ваздуха (74,75).

За разлику од депресивности, подаци о преваленцији анксиозности код пацијената са ХББ су ограничени. Претпоставља се да је суптилност клиничке презентације као и

погрешна интерпретација симптома анксиозности који се најчешће приписују депресивном расположењу појединца разлог због кога су, бар до скоро, психосоцијална истраживања у популацији пацијената са ХББ била фокусирана на депресију (47). Могло би се рећи да је анксиозност уобичајен, али често занемарујући, психијатријски поремећај код пацијената у завршном стадијуму болести бубрега на хроничном програму хемодијализе (76).

Тачна преваленција анксиозности код пацијената на хемодијализи није позната. Доступни литература указује на неуједначеност података о учесталости анксиозног поремећаја код ХББ, тако да се стопа преваленције креће у распону од 12% до 52% (77). *Cukor* и сарадници су у својој студији утврдили да је чак 45% пацијената на хемодијализи испунило критеријуме за анксиозни поремећај, и то у виду специфичне фобије и паничних поремећаја. Још један од закључака поменутог истраживања био је и слабија перцепција квалитета живота у групи пацијената са анксиозним поремећајем (78). Нешто нижа стопа анксиозности од 22% међу дијализним пацијентима из десет дијализних центара забележена је у студији *Schouten* и сарадника (79). Лонгитудинална студија коју је спровео *Kimmel* указала је пак на прогресивно смањење стопе психопатолошких поремећаја код пацијената на хемодијализи током периода посматрања од 2 године, указујући да је афективна симптоматологија углавном везана за само отпочињање дијализне терапије (80). Изгледа да увођење строге рутине дијализног режима и тиме ограничење учешћа пацијената подврнутих дијализи у породичним, друштвеним и продуктивним активностима представља „окидач“ за појаву психопатолошких компликација (81,82).

Иако је до сада пажња научне јавности била углавном фокусирана на депресију (83,84), не може се занемарити чињеница да су анксиозни поремећаји опште присутни код пацијената на хемодијализи, и да значајно утичу како на квалитет живота појединаца тако и на ефикасност лечења. Уосталом многа ирационална понашања пацијената укључујући и конфронтирајући став према медицинском особљу, и непоштовања терапијске процедуре, те одустајање од исте, могле би бити израз анксиозног поремећаја (76).

Недовољно препознавање анксиозности код пацијената у завршном стадијуму болести бубрега могао би бити последица недостатка званичног, униформног, инструмента за скрининг, као и преклапање симптома депресивности и анксиозности, што додатно онемогућава утврђивање хронолошког слиједа поремећаја (85). Оно што је сигурно је да анксиозност и депресивност утичу на перцепцију квалитета живота код пацијената у завршном стадијуму болести бубрега, при чему није искључено да анксиозни поремећај представља примарну карику у ланцу психопатолошких компликација ХББ, која претходи депресији. У складу са овим, *Loosman* је претпоставио да би присуство симптома анксиозности могло бити предиктор започињања дијализе или чак смртог исхода код пацијената са ХББ (86).

1.6. β 2 микроглобулин – структура, функције и потенцијална веза са психопатолошким поремећајима код пацијената на хемодијализи

β 2-микроглобулин је протеин релативно мале молекулске масе, величине 11,8kDa, састављен од 100 аминокиселина. Секундарну структуру молекуле чине два β набрана листа међусобно повезана дисулфидном везом (87). Тако организована структура нековалентно је повезана са α ланцем молекула главног хистокомпатибилног комплекса I (*Major Histocompatibility Complex*, МНС-I) на површини свих ћелија са једром. МНС-I су трансмембрански молекули из суперфамилије имуноглобулина (88),

који учествују у ћелијски посредованом имунитету, тако да је једна од њихових примарних функција представљање антигена цитотоксичним Т лимфоцитима. За ову функцију већина молекула МНС-I захтјева полиморфни, лаки ланац $\beta 2$ -микроглобулина (89–91). Након дисоцијације комплекса $\beta 2$ -МНС-I, ослобођени $\beta 2$ -микроглобулин слободно се филтрира у бубрежним гломерулима (92). Полуживот молекула износи 2–5 сати, а концентрација у плазми варира зависно од ЈГФ (1–3mg/L) (93). Међутим, имајући у виду да се највећи проценат филтрираног молекула реапсорбује и катаболише у проксималном вијугавом тубулу (95%), концентрација $\beta 2$ -микроглобулина у урину обично је ниска (<360mg/L). Коначна судбина $\beta 2$ -микроглобулина подразумева лизозомалну разградњу у тубулоцитима, након преузимања $\beta 2$ -микроглобулина из лумена тубула посредством комплекса мегалин – кубилин.

Традиционално, од када је први пут детектован код пацијената интоксичираних кадмијомом шездесетих година прошлога вијека (94), $\beta 2$ -микроглобулин коришћен је као маркер тубуларне дисфункције, посебно код особа изложених дејству тешких метала (95,96). Данас је познато да улога $\beta 2$ -микроглобулина сеже много даље у смислу да исти може бити предиктор нежељених исхода код пацијената са ХББ на дијализном режиму. У складу са овим студија *Liabeuf* и сарадника указала је на већу прогностичку вриједност $\beta 2$ -микроглобулина у плазми од ЈГФ и биомаркера инфламације код пацијената на хемодијализи (97). Закључак ове студије је био да ниво $\beta 2$ -микроглобулина позитивно корелира са стадијумом болести, тако да се највише вриједности $\beta 2$ -микроглобулина детектују у завршном стадијуму ХББ.

Имајући у виду да је код пацијената на хемодијализи највећа стопа кардиоваскуларног морбидитета и морталитета, досадашња истраживања углавном су се бавила анализом $\beta 2$ -микроглобулина ради процјене ризика од кардиоваскуларних, не и психопатолошких, компликација (98,99).

Зависно од врсте примењеног дијализатора, претходне студије указале су на већу стопу компликација и смртности код пацијената са концентрацијом $\beta 2$ -микроглобулина $\geq 32,2$ mg/L (100). *HEMO* студија је известила да повећање концентрације $\beta 2$ -микроглобулина од 10 mg/L повећава стопу морталитета код пацијената на хемодијализи за чак 11% (101). Штетни ефекти, посматрани кроз $\beta 2$ -микроглобулином индуковану амилоидозу, су нарочито потенцирани старошћу пацијента (>40 година), већим бројем година проведених на терапији за замјену функције бубрега (5–7 година), и употребом *low flux* дијализних мембрана (102–104).

Може се закључити да је фокус досадашњег научно–истраживачког рада био усмјерен на анализу повезаности $\beta 2$ -микроглобулина са срчаним тј. кардиоваскуларним перформансама пацијената на хемодијализи (хипертрофија лијеве коморе, срчана инсуфицијенција, исхемијска болест срца, периферна артеријска болест, калцификација срчаних залистака) (105–108).

Иако се дуго спекулисало о томе да ли је мозак „имунолошки привилегован“, утврђено је да неурони ипак експримирају МНС-I (на постсинаптичким мембранама и у близини синапси) (109,110), а да експресија бива усходно регулисана у различитим патолошким стањима.

Касније је култивисањем феталних хипокампаљних неурона *in vitro* показано да је експресија МНС-I динамички регулисана у неуронима здравог мозга, и да остаје висока у специфичним регионима мозга одраслих (111,112). С друге стране, утврђено је да у мозгу $\beta 2$ -микроглобулин и МНС-I могу деловати независно од њихове физиолошке функције, те да могу бити повезани са извесним когнитивним оштећењима. Истраживања спроведена на анималним моделима указала су да $\beta 2$ -микроглобулин нарушава неурогенезу хипокампуса и синаптичку пластичност што резултује појавом

депресивне симптоматологије код студијских јединки (анализа понашања експерименталних животиња у лавиринту након интраорбиталне апликације $\beta 2$ -микроглобулина) (113).

Оваква сазнања довела су до боље спознаје депресивности и анксиозности, указујући на чињеницу да нарушена неурогенеза представља кључни патофизиолошки механизам за појаву психопатолошке симптоматологије (114-117). Додатни потенцирајући ефекат састојао би се у инхибицији синаптичке активности од стране МНС-I кроз промјене концентрације интрацелуларног калцијума и тиме промјене у промету глутаматних рецептора (118).

Сходно овоме, извесни аутори потврдили су налаз повишене концентрације $\beta 2$ -микроглобулина код пацијената са Паркинсоновом болешћу (119), Алцхајмеровом болешћу (120), као и код пацијената са депресивним поремећајем (120-122). Супротно, утврђен је снижен ниво можданог неуротрофичног фактора, који дјелује антагонистички у односу на $\beta 2$ -микроглобулин, промовишући регенерацију, пролиферацију и диференцијацију хипокампаалних неурона (124,125).

1.7. Системска инфламација ниског степена у хроничној бубрежној болести – повезаност са психопатолошким поремећајима код пацијената на хемодијализи

Завршни стадијум болести бубрега повезан је са хроничном системском инфламацијом. Чиниоци одговорни за стање тзв. „уремичне хиперцитокинемије“ за сада нису у потпуности разјашњени (126,127). Претпоставка је да је стање системске инфламације вишефакторске природе. Смањење бубрежних клиренаса цитокина и рецептора за извесне проинфламаторне цитокине (128,129), присуство коморбидитета (атеросклероза, перзистирајуће инфекције, и сл.) (130,131), и смањен метаболизам узнапредовалих продуката гликозилације код пацијената са дијабетесом (132) могли би бити одговорни за инфламацију код пацијената на хемодијализи. Процес хемодијализе такође доприноси инфламаторном статусу пацијената услед могуће повратне дифузије контаминираног дијализата, инфекције васкуларног приступа или продора растворљивих продуката пиогених бактерија кроз мембране дијализатора, који потом индукују активацију моноцита и тиме продукцију цитокина (129,133). Ендогена интоксикација уремјским токсинима такође доприноси умјереном порасту проинфламаторних медијатора (134). Напослетку, тзв. „генотип антиинфламаторног цитокина“ могао би имао важну улогу у успостављању хроничне инфламације код пацијената у завршном стадијуму ХББ.

Извесна истраживања показала су повезаност инфламације са полиморфизмом гена који кодира интерлеукин 10 (IL-10) (ниже вриједности IL-10 одговарају већем степену инфламације због поремећаја имунорегулације) (135) и гена који кодира галектин-2 (поремећај регулације α -лимфотоксина услед дефицита галектина који се доводи у везу са већом инциденцом акутних коронарних догађаја) (136).

У светлу претходно изнетих ставки, раније спроведене студије указују на повећану концентрацију традиционалних биомаркера запаљења у завршном стадијуму болести бубрега: Ц реактивног протеина (CRP), прокалцитонина (PCT) и феритина (137,138). Истраживања новијег датума истичу предност праћења односа апсолутног броја неутрофила и лимфоцита (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*, NLR), као и апсолутног броја тромбоцита и лимфоцита (*Platelet-to-Lymphocyte Ratio*, PLR) у процјени интензитета системске инфламације код пацијената на хемодијализи (139). Додатни значај поменутих маркера огледа се у њиховој великој прогностичкој вриједности, у смислу предикције неповољног исхода болести (140). Показано је да наведени

параметри значајно корелирају са вриједностима високо сензитивног CRP (hs-CRP) (141), али и са извесним цитокинима, попут фактора некрозе тумора α , TNF- α (142). Оно што је мање познато је динамика промјена NLR и PLR код пацијената са ХББ на конзервативном третману.

Значај статуса хроничне инфламације за ментални статус пацијената на хемодијализи за сада није проучаван. Недавно спроведена британска популациона студија на узорку од 144.890 појединаца указала је на постојање системске инфламације ниског степена тј. пораста концентрације маркера запаљења (CRP и IL-6) у крви и цереброспиналној течности особа са афективним поремећајима (54). Ово је у сагласности са истраживањем *Osimo* и групе сарадника који су констатовали присуство системске инфламације ниског степена код 21–34% пацијената са депресијом (143). Слично, показано је повећање нивоа IL-6 код пацијената са понављајућим симптомима депресије (144).

Када је у питању анксиозност, ставови научне јавности су подијељени: једни су мишљења да би инфламација могла бити укључена у патогенезу генерализованог анксиозног поремећаја, док други верују да анксиозни поремећај накнадно потенцира инфламацију (145,146).

Несумњиво је да неуроинфламација игра важну улогу у регулацији емоционалног одговора тј. испољавању афективних поремећаја (55). Проинфламаторни молекули разним механизмима утичу на когницију и емоционално понашање. У условима повећане пропустљивости крвно–мождане баријере, проинфламаторни медијатори индукују активацију микроглије и модулацију регија мозга укључених у регулацију расположења. Модулација активности неурона остварује се кроз активацију хипоталамус–хипофиза–надбубрежна жлезда осовине и промјену односа неуротрансмитера, у смислу смањења концентрације моноамина у мозгу (допамина, норепинефрина и серотонина), а повећања глутамата. Резултат споменутих процеса је интензивирана ексцитотоксичност у централном нервном систему. Није искључено ни директно дејство проинфламаторних молекула на подручје можданог кортекса, хипоталамус, хипокампус и амигдале (147).

Повећање секреције гликокортикоида, као резултат активације хипоталамус–хипофиза–надбубрежна жлезда осовине, требало би да редукује интензитет упалног процеса појачањем експресије антиинфламаторног цитокина као што је IL-10. Међутим, стање хроничног стреса (какво виђамо код пацијената на дијализном режиму) могло би довести до резистенције организма на стероиде кроз нисходну регулацију стероидних рецептора и смањење афинитета истих за гликокортикоиде (148).

Berridge је у свом ревијалном раду истакао да би важан фактор у развоју психопатолошких поремећаја, депресије и анксиозности, био витамин Д (149). Витамин Д има вишеструку улогу: 1) укључен је у хомеостазу калцијума; 2) регулише експресију гена за серотонин триптофан хидроксилазу 1 и триптофан хидроксилазу 2; 3) стимулише метаболизам глутамата и глутамина у мозгу; 4) стимулише експресију гена за неуротрофичне факторе; 5) стимулише неурогенезу и промовише антиоксидацију у неуронима штитећи их од дегенеративних процеса (150,151). Из свега наведеног следи да је витамин Д битан имуномодулатор чији дефицит може бити разлог испољавања симптома депресивности и анксиозности.

1.8. Квалитет живота пацијената на хроничном програму хемодијализе

Према дефиницији WHO квалитет живота представља „перцепцију појединаца о животном положају у контексту културе и система вриједности у којима живе и у односу на њихове циљеве, очекивања, стандарде и бриге“ (152). Појам је широког спектра, усмерен не само на здравље, као стање психичког, физичког и социјалног благостања, већ и на утицај болести и терапије на психофизички, емоционални, и социјалним статус пацијената (153). Основна карактеристика концепта квалитета живота је вишедимензионалност и сагледавање физичког аспекта, психолошког аспекта, нивоа независности и социјалних контаката појединца (154). Поријекло појма „квалитет живота“ (*Quality of Life*, QOL) датира из раних 1970-их, као мјерило доброг здравља, а прву скалу за мјерење квалитета живота (QOLS) уводи амерички психолог Фланаган (155).

Првобитни мјерни инструмент обухватао је анализу пет домена живота: 1) материјално и физичко благостање, 2) односе са другим људима, 3) социјалне активности, 4) лични развој и 5) рекреацију. Накнадно је додата још једна ставка у смислу процене аутономије појединца, односно његове независности у обављању свакодневних активности (156). *Revicki* и сарадници су сматрали да квалитет живота представља широку лепезу људских искустава заснованих на субјективном функционисању у вези са укупним благостањем, а у односу на лична очекивања (157).

Пораст удјела старих у општој популацији, као и повећање стопе преживљавања од хроничних незаразних болести објашњава све већу заинтересованост истраживача за квалитет живота, поготово у ситуацијама када појединци бивају суочени са одговарајућим ограничењима услед постојања патолошких стања и потребе за примјеном извесних терапијских мера. Сходно томе, може се рећи да су мјере квалитета живота постале витални део у процени здравствених исхода (158). Прихватање болести у смислу адаптације пацијента несумњиво води психичком благостању и бољем одговору на терапију, без обзира на физичка ограничења (159).

Прихватање дијализне терапије у завршном стадијуму болести бубрега представља нарочит изазов за пацијенте који бивају психички оптерећени како самим симптомима болести, тако и додатним наметањем ограничења у готово свим доменима њиховог свакодневног живота (160). Присуство симптома болести, смањена способност самосталног задовољавања основних потреба, недостатак социјалне подршке и стигматизација, чине особе са ХББ на хемодијализном режиму нарочито вулнерабилном групом, са значајно редукованим квалитетом живота. Многе студије су указале на низак квалитет живота код пацијената на дијализи, истичући као кључну ставку неприхватање болести као новог идентитета (161) и нетолерисање природе болести (162).

Сложеност хемодијализног процеса, али социодемографске (старост, мушки пол, трајање дијализе, нижи ниво образовања, одсуство социјалне подршке) и клиничке карактеристике свакако утичу на редукцију квалитета живота код пацијената у завршном стадијуму ХББ (163). Оно што је сигурно је да је ХББ у крајњем стадијуму хронична болест која има веома негативан утицај на квалитет живота пацијената, те да је анализа исте константно неопходна ради постизања бољег медицинског исхода и евентуалне индивидуализације приступа сваком пацијенту.

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

2. ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ студије био је да се процјени повезаност одабраних биохемијских, хематолошких и параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности, као и квалитетом живота пацијената на хроничном програму хемодијализе, те да се добијене вриједности анализирају у односу на групу пацијената са ХББ на конзервативној терапији и контролну групу здравих испитаника.

А. Циљеви истраживања

1. Испитати концентрацију одабраних биохемијских, хематолошких и параметара инфламације код пацијената са ХББ на програму хемодијализе;
2. Утврдити да ли постоје разлике у концентрацији одабраних биохемијских, хематолошких и параметара инфламације између групе пацијената са ХББ на програму хемодијализе и групе пацијената са ХББ на конзервативној терапији, односно контролне групе здравих испитаника;
3. Испитати присуство симптома депресивности и анксиозности код пацијената са ХББ на програму хемодијализе;
4. Испитати да ли постоји разлика у степену изражености симптома депресивности и анксиозности између групе пацијената са ХББ на програму хемодијализе и групе пацијената са ХББ на конзервативној терапији, односно контролне групе здравих испитаника;
5. Процјенити повезаност испитиваних биохемијских, хематолошких и параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената са ХББ на програму хемодијализе;
6. Испитати квалитет живота пацијената са ХББ на програму хемодијализе и упоредити са квалитетом живота пацијената са ХББ на конзервативној терапији односно са квалитетом живота контролне групе здравих испитаника;
7. Испитати повезаност депресивности и анксиозности са квалитетом живота пацијената са ХББ на програму хемодијализе;
8. Утврдити да ли постоје разлике у повезаности степена депресивности и анксиозности са квалитетом живота групе пацијената са ХББ на програму хемодијализе, групе пацијената са ХББ на конзервативној терапији и контролне групе здравих испитаника.
9. Испитати степен социјалне подршке код пацијената са ХББ на програму хемодијализе и упоредити са степеном социјалне подршке пацијената са ХББ на конзервативној терапији, односно степеном социјалне подршке контролне групе здравих испитаника.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. ВРСТА СТУДИЈЕ

Истраживање је спроведено у виду клиничке опсервационе студије пресека (*cross-sectional study*).

3.2. СТУДИЈСКА ПОПУЛАЦИЈА

Популацију из које је обављено узорковање испитаника чинили су пацијенти са ХББ који се лијече у Клиници за нефрологију Клиничког центра Црне Горе, Подгорица, и који су на хроничном програму хемодијализе. Паралелно је анализирана група пацијената са хроничном болешћу бубрега на конзервативној терапији и контролна група здравих испитаника.

3.3. УЗОРКОВАЊЕ

Студијом су обухваћени пацијенти оба пола код којих је постављена дијагноза ХББ према KDIGO смерницама (2) и који се лијече у Клиници за нефрологију Клиничког центра Црне Горе, Подгорица, и то: пацијенти у завршном стадијуму ХББ на програму хемодијализе и група пацијената са ХББ на конзервативној терапији. Контролну групу испитаника чинили су здрави добровољци без претходно дијагностификованих психопатолошких поремећаја, акутних или хроничних инфламаторних болести и малигних болести. У студији је коришћен метод случајног узорка, укључивањем пацијената који задовољавају одговарајуће критеријуме. Сви испитаници су пре почетка студије били упознати са процедуром истраживања и дали су информисани пристанак за учешће у студији. Студија је одобрена од стране Етичког комитета Клиничког центра Црне Горе (бр. 03/01–29521/1 од 26.11.2021.године).

Укључујући критеријуми за студију:

- Постављена дијагноза хроничне болести бубрега;
- Терапија у трајању најмање 6 мјесеци до момента укључивања у студију;
- ХББ стадијум 3а, 3б и 4 за пацијенте на конзервативној терапији;
- Хемодијализни режим (за пацијенте на хемодијализи, ХББ стадијум 5) три пута недељно примјеном капиларних дијализатора (са биокompatibilном полисулфонском мембраном) и бикарбонатних раствора;
- Потписан информисани пристанак за учешће у студији.
-

Искључујући критеријуми за студију:

- Пацијенти млађи од 18 година;
- Пацијенти са акутним инфекцијама (до мјесец дана пре укључивања у студију)
- Раније дијагностикована и/или лијечена депресија и анксиозни поремећај
- Раније дијагностиковане и/или лијечене аутоимунске болести
- Раније дијагностиковане и/или лијечене хроничне инфламаторне болести
- Малигна обољења
- Трудноћа
- Пацијенти од којих није добијена писана сагласност за учешће у студији.
-

Протоколом истраживања предвиђена је анализа одабраних биохемијских, хематолошких и параметара инфламације у узорцима периферне венске крви пацијената, као и процјена депресивности, анксиозности, квалитета живота и социјалне подршке примјеном стандардизованих упитника. Додатно је код свих пацијента процјењена проходност крвних судова врата доплер–сонографским прегледом.

Периферна крв испитаника за анализу биохемијских, хематолошких и параметара инфламације узоркована је непосредно прије започињања хемодијализе, односно при првој посјети лекару за пацијенте на конзервативној терапији, а по добијању сагласности за учешће у студији. Добијени узорци су одмах анализирани у Центру за клиничко–лабораторијску дијагностику Клиничког центра Црне Горе.

Концентрација биохемијских параметара одређивана је на Beckman Coulter AU5800 анализатору примјеном следећих лабораторијских метода: спектрофотометрије (уреа, креатинин, мокраћна киселина, протеини, албумини, холестерол, триглицериди, глукоза), индиректне потенциометрије (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-}), хемилуминисценције (интактни паратхормон, PTH).

За процјену глобалне функције бубрега, а на основу добијених вриједности концентрације креатинина у серуму коришћена је MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) једначина за одређивање јачине гломерулске филтрације (ЈГФ):

$$\text{ЈГФ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{серумски креатинин у mg/dL})^{-1,154} \times (\text{године старости})^{0,203} \times 0,742 \text{ (уколико је ријеч о особи женског пола)}$$

Ефикасност хемодијализе анализирана је на основу Kt/V параметра. Ријеч је о клиренсу урее (K) који се депурира у јединици времена (t) преко дијализатора у односу на волумен дистрибуције урее (V). Kt/V је израчунаван на основу компјутеризованог модела у оквиру софтвера дијализне машине.

Концентрација $\beta 2$ -микроглобулина је мјерена методом нефелометрије, примјеном реагенса N Latex $\beta 2$ -Microglobulin Siemens на анализатору Atellica NEPH 630 Siemens (реф. вред. 1,22–2,46 mg/L). На основу преддијализних вриједности $\beta 2$ -микроглобулина, група пацијената са ХББ на хемодијализној терапији накнадно је подељена на две подгрупе: подгрупу пацијената са вриједностима $\beta 2$ -микроглобулина ≤ 30 mg/L и подгрупу пацијената са вриједностима $\beta 2$ -микроглобулина >30 mg/L.

Хематолошки параметри (хемоглобин, хематокрит, еритроцити, леукоцити, леукоцитарна формула, тромбоцити) испитивани су аутоматски примјеном Sysmex XN-3100 хематолошког анализатора.

У сврху процјене статуса инфламације анализирана је концентрација CRP методом турбидиметрије, примјеном реагенса CRP Latex Beckman Coulter на Beckman Coulter AU5800 анализатору (реф вред < 5 mg/L). Истовремено су одређивани индекси инфламације из односа апсолутног броја неутрофилних леукоцита и лимфоцита (NLR) и односа броја тромбоцита и лимфоцита (PLR).

Доплер–сонографски преглед крвних судова врата обављен је примјеном Acuson NX3 Siemens ултразвучног апарата са VF12-4 линеарном сондом јачине 4-12 MHz (Duplex модалитет). Прегледом је код свих пацијената испитана морфологија каротидних артерија (*a.carotis communis*, *a.carotis interna*, *a. carotis externa*) и карактеристике тока крви, ради утврђивања присуства/одсуства стенозирајућих промјена и хемодинамских поремећаја у каротидном сливу.

За евалуацију симптома депресивности коришћен је PHQ (*The Patient Health Questionnaire*) (164) упитник самопроцјене састављен од 9 питања који се односи на следеће психичке проблеме: 1) смањено интересовање за свакодневне догађаје и обављање послова; 2) осјећај празнине и безнадежности; 3) проблеми са спавањем (тешкоће уснивања/буђење током ноћи/прекомерно спавање); 4) осјећај брзог замарања и недостатка енергије; 5) промјене апетита (смањен или појачан); 6) негативно мишљење о себи (осјећај кривице, безвредности и промашености); 7) тешкоће у концентрисању приликом обављања свакодневних активности; 8) успореност у кретању/говору или психомоторни немир и поликинезија; 9) суицидне мисли. Могући одговори за свако од девет питања су: “ниједном” (бодује се са нула поена), “понекад/неколико дана” (бодује се са 1 поеном), “више од 7 дана” (бодује се са 2 поена), и “скоро сваки дан” (бодује се са 3 поена). Укупан PHQ скор има вриједности 0–27 и даје могућност процјене присуства и тежине симптома депресивности. На основу вриједности PHQ скорa студијска популација је разврстана у једну од пет категорија: одсуство симптома депресивности ($PHQ \leq 4$), блага депресивност ($PHQ = 5-9$), умјерена депресивност ($PHQ = 10-14$), умјерено тешка депресивност ($PHQ = 15-19$) и тешка депресивност ($PHQ \geq 20$) (Прилог 1).

За процјену анксиозности коришћена је Бекова скала анксиозности (*Beck Anxiety Inventory*, BAI), састављена од 21 питања (165). Питања се односе на извесне симптоме анксиозности попут осјећања трњења, врућине, клечања ногу, немогућности опуштања, вртоглавице, лупања срца, осјећаја престрављености, страха од смрти итд. Свако од понуђених питања има четири могућа одговора у зависности од изражености одговарајућих симптома: 0–одсуство симптома („уопште ми није сметало“), 1–блага израженост („није ми много сметало“), 2–умјерена израженост („било је врло непријатно“), и 3–озбиљна израженост („било је неподношљиво“) симптома. Упитник је конципиран тако да сваки одговор у питању носи одговарајући број поена (од 0 до 3, идући од прве ка последњој опцији). Вриједност укупног BAI скорa креће се у интервалу 0–63, а испитаници сврставају у једну од следећих категорија: минимална анксиозност ($BAI \leq 7$), блага анксиозност ($BAI = 8-15$), умјерена анксиозност ($BAI = 16-25$) и озбиљна анксиозност ($BAI \geq 26$) (Прилог 2).

Квалитет живота студијске популације анализиран је примјеном стандардизованог 15-димензионалног (15D) упитника, чије вриједности представљају мјеру квалитета живота повезаног са здрављем (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) и крећу се у интервалу од 0 до 1 (веће вриједности укупног скорa одговарају бољем квалитету живота) (166). Овај упитник обухвата следећих 15 димензија: покретљивост, вид, слух, дисање, спавање, исхрана, говор (комуникација), пражњење, уобичајене активности, ментална функција, нелагода, депресивност, узнемиреност, виталност и сексуална активност. Свака димензија квалитета живота која се анализира подељена је у 5 нивоа, тако да први ниво (први понуђен одговор у питању) одговара нормалној функцији, а последњи у низу одговара веома поремећеној функцији (Прилог 3).

За анализу социјалне подршке коришћен је *Oslo-3 Social Support Scale* (OSSS-3) (167) упитник састављен од следећих питања: 1. „Колико особа Вам је толико блиско да можете рачунати на њих када имате озбиљне личне проблеме?“ (од 1=“ниједна“ до 4=“5+ особа“); 2. „Колико су људи уистину заинтересовани за Вас, за оно што радите, што Вам се дешава у животу?“ (од 1=“нимало заинтересовани“ до 5=“веома заинтересовани“); и 3. „Колико је лако добити практичну помоћ од комшија/суседа уколико имате потребу за њом?“ (од 1=“јак тешко“ до 5=“врло лако“). Вриједност укупног скорa социјалне подршке креће се у интервалу 3–14 и интерпретира као: лоша социјална подршка (3–8), умјерена социјална подршка (9–11) и јака социјална подршка (12–14) (Прилог 4).

3.4. ВАРИЈАБЛЕ КОЈЕ СЕ МЕРЕ У СТУДИЈИ

Зависне варијабле у спроведеном истраживању су биле депресивност, анксиозност и квалитет живота пацијената са хроничном болешћу бубрега.

Независне варијабле су следеће:

- Основне карактеристике испитаника: пол, старост, тјелесна висина, тјелесна маса, индекс тјелесне масе, конзумирање цигарета, карактеристике хемодијализног режима (дужина дијализе и ефикасност), коморбидитети;
- Биохемијски параметри: концентрација β 2-микроглобулина, урее, креатинина, мокраћне киселине, протеина, албумина, холестерола, триглицерида, глукозе, електролита, паратхормона;
- Хематолошки параметри: концентрација хемоглобина, вриједност хематокрита, број уобличених елемената крви (еритроцити, леукоцити, леукоцитне субпопулације, тромбоцити);
- Параметри инфламације: CRP и индекси добијени из односа апсолутног броја неутрофилних леукоцита и лимфоцита, односно броја тромбоцита и лимфоцита;
- Социјална подршка исказана као OSSS-3 скор.

3.5. СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА

Студијски узорак је израчунат према подацима студије сличног дизајна (*Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease. Kidney Int 2013; 84: 179–191*). Величина узорка је утврђена на основу следећих параметара: вероватноће грешке првог реда $\alpha = 0.05$ и снаге студије од 0.95 за Хи-квадрат (χ^2) тест, поредећи групе међу собом (у оба смера), према статистичком програму G*Power 3.1.2. На основу претпоставке која захтјева највећи узорак (преваленција депресивности од 39,3% vs. 26,5% у различитим стадијумима болести), односно очекиване најмање разлике у испитиваном параметру између двије групе пацијената (групе пацијената са ХББ на програму хемодијализе и групе пацијената са ХББ на конзервативној терапији), утврђена је величина студијског узорка и она износи 170 испитаника (по 85 пацијената у свакој од група), плус контролна група здравих испитаника. Полазећи од очекивано више преваленције анализираног догађаја у популацији пацијената са ХББ у односу на популацију здравих, број контролних испитаника детерминисан је односом 2:1 и износи 43 испитаника, заокружено 50 испитаника.

3.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Добијени подаци обрађени су примјеном стандардног програмског пакета SPSS, верзија 22.0. Континуалне варијабле представљене су као средња вриједност $\pm$ стандардна девијација, а категоријске варијабле као пропорција испитаника. У зависности од расподеле, средње вриједности континуалних варијабли поређене су примјеном Independent samples T теста, односно непараметријског Mann Whitney теста. Хи-квадрат (χ^2) тестом процењиване су разлике у учесталости категоријских варијабли. За анализу међусобног односа зависних и независних варијабли коришћени су тестови линеране корелације (одређивањем Pearson/Spearman коефицијента) и логистичке регресије, уз процјену ризика на основу OR (*odds ratio*) вредности са 95% интервалом повјерења. Предиктивна вриједност независних параметара, за које је регресионом анализом утврђена статистичка значајност, одређивана је конструисањем ROC крива применом *MedCalc* софтверског пакета. Статистички значајним сматране су вриједности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографске и клиничке карактеристике студијске популације

У студији су анализиране три групе испитаника и то: 88 пацијената са ХББ на програму хемодијализе, 85 пацијената са ХББ на конзервативном третману (тзв. преддијализна група) и 50 здравих испитаника. У преддијализној групи било је 35 (15,7% у односу на цјелокупну студијску популацију) испитаника у „G3a“ стадијуму болести, 29 (13,0%) испитаника у „G3b“ стадијуму болести и 21 (9,4%) испитаник у стадијуму „G4“ болести.

У односу на пол, истраживањем је обухваћено 49 (55,7%) особа мушког пола и 39 (44,3%) особа женског пола на хроничном програму хемодијализе, 41 (48,2%) особа мушког пола и 44 (51,8%) особа женског пола на конзервативном третману. У групи здравих контрола биле су 23 (46%) особе мушког пола и 27 (54%) особа женског пола. Није утврђена статистички значајна разлика у полној дистрибуцији испитаника три студијске групе ($\chi^2 = 1,522$, $p = 0,467$).

Просјечна старост испитаника у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе износила је $58,88 \pm 12,73$ година (распон вриједности 22–81 година): просјечна старост мушкараца $61,12 \pm 13,19$ година, а просјечна старост жена $56,08 \pm 11,67$ година. Просјечна старост испитаника у групи пацијената на конзервативном третману износила је $61,52 \pm 13,47$ година (распон вриједности 27–84 године): просјечна старост мушкараца $62,34 \pm 13,91$ година, а просјечна старост жена $60,75 \pm 13,15$ година. Просјечна старост здравих контрола износила је $56,92 \pm 12,02$ година (распон вриједности 30–82 године): просјечна старост мушкараца $55,61 \pm 10,59$ година, а просјечна старост жена $58,04 \pm 13,21$ година. Слично полној дистрибуцији, није утврђена статистички значајна разлика у просјечној старости испитаника три студијске групе (*Kruskal Wallis* тест, $p = 0,119$).

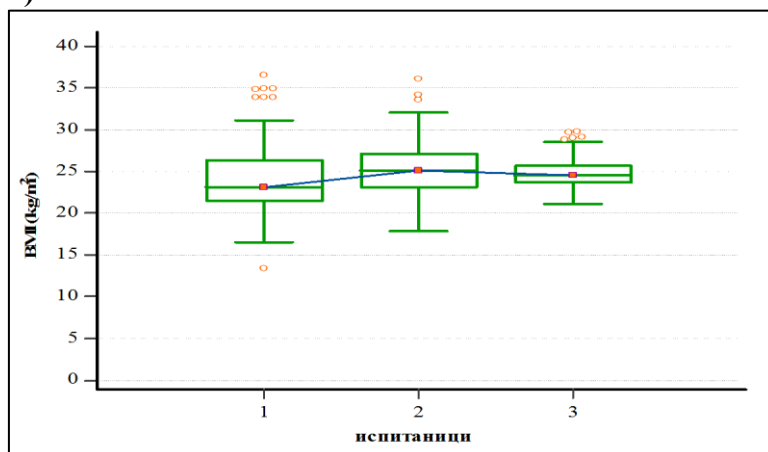
Од укупно 223 испитаника укључених у истраживање, потврдан одговор на питање о конзумирању цигарета дало је њих 84 (37,7%), док су се остали изјаснили као непушачи (62,3%). Посматрано по групама било је 32 (36,4%) пушача и 56 (63,6%) непушача у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе, 34 (40%) пушача и 51 (60%) непушач у групи пацијената на конзервативном третману, као и 18 (36%) пушача и 32 (64%) непушача међу здравим контролама. Анализа фреквенције пушења искључила је постојање значајнијих разлика међу испитаницима три студијске групе ($\chi^2 = 0,320$, $p = 0,852$). Клиничке карактеристике студијске популације приказане су у Табели 1.

Табела 1. Клиничке карактеристике студијске популације

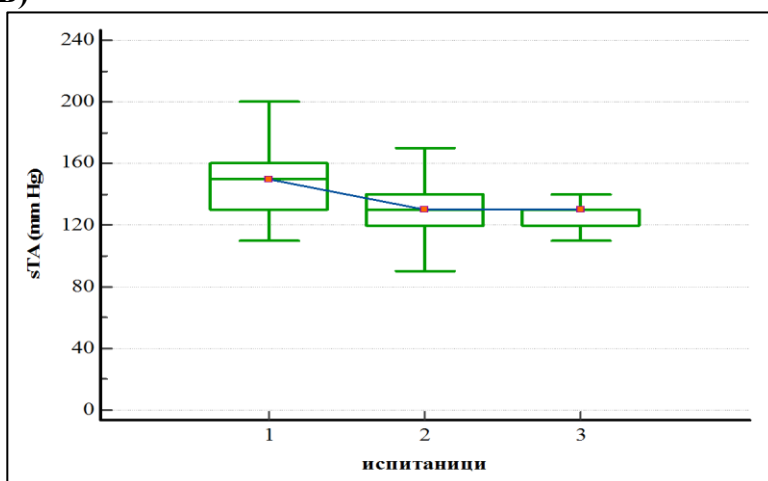
Параметар		Студијска популација			p
		Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	
		n = 88	n = 85	n = 50	
Тјелесна висина (cm)	X ± SD	174,85 ± 9,20	175,18 ± 9,75	171,72 ± 12,78	0,131
	min-max	150–195	146–193	150–195	
Тјелесна тежина (kg)	X ± SD	73,77 ± 15,89	77,65 ± 12,89	73,58 ± 11,62	0,127
	min-max	48–125	51–110	54–101	
Индекс тјелесне масе (kg/m ²)	X ± SD	24,15 ± 4,45	25,26 ± 3,47	24,86 ± 2,08	0,030
	min-max	13,39–36,52	18,86–36,05	21,09–29,78	
Систолни ТА (mm Hg)	X ± SD	146,02 ± 20,12	127,53 ± 15,03	127,0 ± 8,63	<0,001
	min-max	110–200	90–170	110–140	
Дијастолни ТА (mm Hg)	X ± SD	78,07 ± 10,46	81,41 ± 6,39	80,40 ± 7,81	0,089
	min-max	40–100	60–100	60–100	
ЈГФ (ml/min/1,73m ²)	X ± SD	4,97 ± 1,86	40,22 ± 12,62	103,50 ± 8,61	<0,001
	min-max	2,60–14,40	17,50–59,10	91,80–135	
Дужина хемодијализе (мјесеци)	X ± SD	53,32 ± 62,45	/	/	/
	min-max	10–300			
Ефикасност хемодијализе (Kt/V)	X ± SD	1,26 ± 0,13	/	/	/
	min-max	0,90–1,60			

Процјеном клиничких карактеристика студијске популације, утврђена је статистички значајна разлика у вриједностима индекса тјелесне тежине ($p = 0,030$), вриједностима систолног крвног притиска ($p < 0,001$), и јачине гломерулске филтрације ($p < 0,001$) између три групе испитаника. У том смислу, утврђено је да пацијенти са ХББ на програму хемодијализе имају статистички значајно мање вриједности индекса тјелесне тежине у односу на пацијенте на конзервативном третману (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p = 0,035$) (Фигура 1А). Супротно, показано је да пацијенти на хроничном програму хемодијализе имају статистички значајно више вриједности систолног крвног притиска како у односу на преддијализне пацијенте (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$), тако и у односу на здраве контроле (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$) (Фигура 1Б). Очекивано, вриједности јачине гломерулске филтрације знатно су се разликовале међу испитиваним групама (*Kruskal Wallis* тест, $p < 0,001$), тако да су најниже вриједности забележене код пацијената на хроничном програму хемодијализе (Фигура 1В).

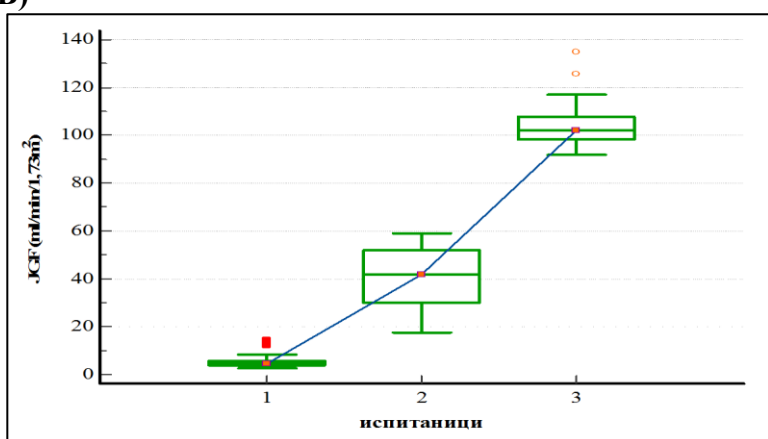
A)



Б)

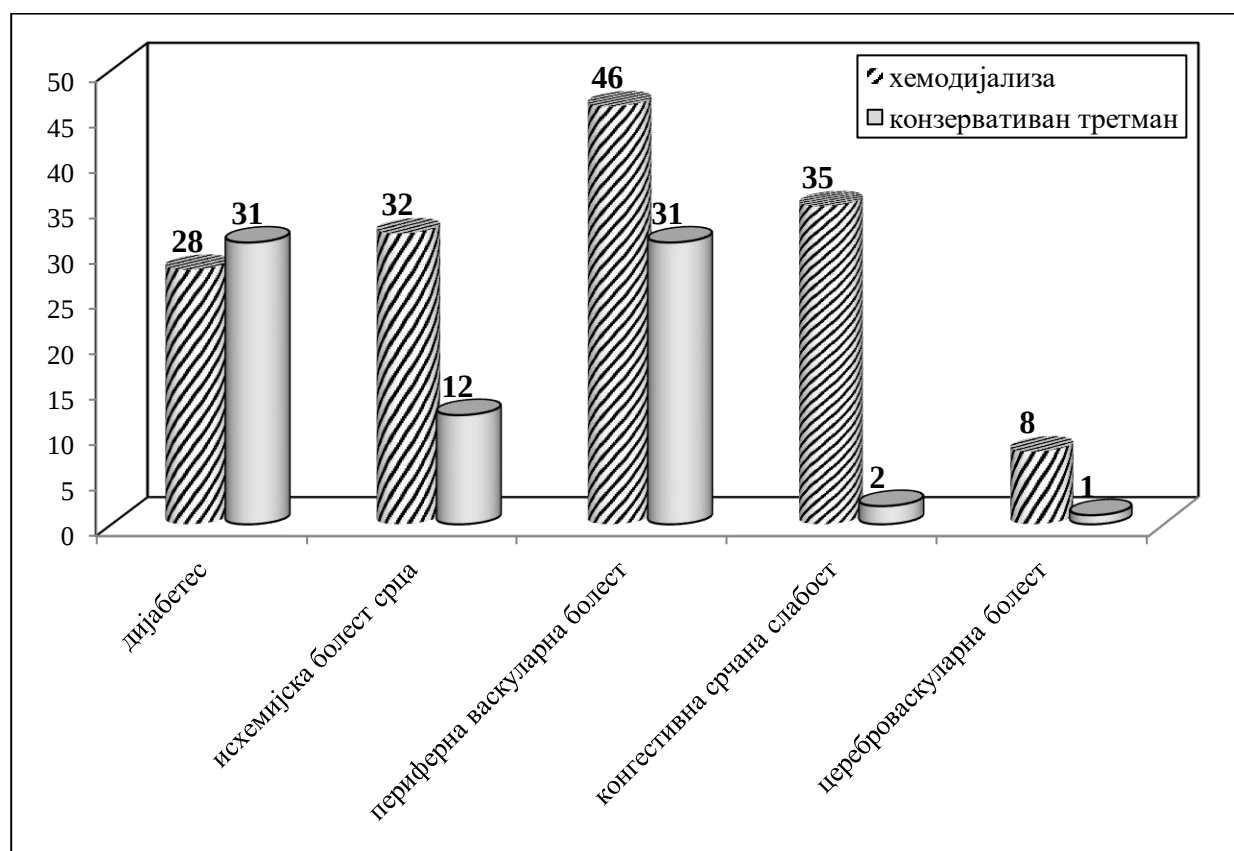


В)



Фигура 1. Графички приказ мултипле компарације вредности индекса тјелесне тежине (А), систолног крвног притиска (Б) и јачине гломерулске филтрације (В) међу студијским групама

Присуство коморбидитета потврђено је код 116 (52%) испитаника и то: 69 пацијената са хроничног програма хемодијализе и 47 пацијената на конзервативном третману. Заступљеност и тип коморбидитета у популацији пацијената са ХББ приказана ја на Фигури 2. Статистичком анализом прикупљених података утврђено је да је учесталост свих коморбидитета, са изузетком шећерне болести ($\chi^2 = 0,416$, $p = 0,519$), већа у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на пацијенте на конзервативном третману и то: исхемијска болест срца ($\chi^2 = 11,283$, $p = 0,001$), периферна васкуларна болест ($\chi^2 = 4,371$, $p = 0,037$), конгестивна срчана слабост ($\chi^2 = 36,009$, $p < 0,001$), и цереброваскуларна болест ($\chi^2 = 5,492$, $p = 0,019$).



Фигура 2. Заступљеност и тип коморбидитета у популацији пацијената са хроничном болешћу бубрега

Када су у питању основни узроци хроничне болести бубрега, артеријска хипертензија, (35,2% дијализних и 35,3% преддијализних испитаника) и шећерна болест (17% дијализних и 30,6% преддијализних испитаника) биле у најзаступљеније у обје групе пацијената. Као што се може видјети из Табеле 2 дистрибуција појединих етиолошких фактора код пацијената са хроничном болешћу бубрега бележи нехомогени карактер ($\chi^2 = 20,789$, $p = 0,014$)

Табела 2. Етиологија хроничне болести бубрега у студијској популацији

Етиологија	Пацијенти са хроничном болешћу бубрега	
	Хемодијализа n (%)	Конзервативни третман n (%)
Непозната етиологија	12 (13,6%)	6 (7,1%)
Артеријска хипертензија	31 (35,3%)	30 (35,3%)
Шећерна болест	15 (17%)	26 (30,6%)
Хронични гломерулонефритис	12 (13,6%)	15 (17,6%)
Полицистична болест бубрега	6 (6,8%)	/
Цистична болест бубрега	2 (2,3%)	1 (1,2%)
Тубулоинтерстицијски нефритис	3 (3,4%)	1 (1,2%)
Опструктивна нефропатија	2 (2,3%)	3 (3,5%)
Изолована хематурија	/	3 (3,5%)
Остало	5 (5,7%)	/
Σ	88 (100%)	85 (100%)

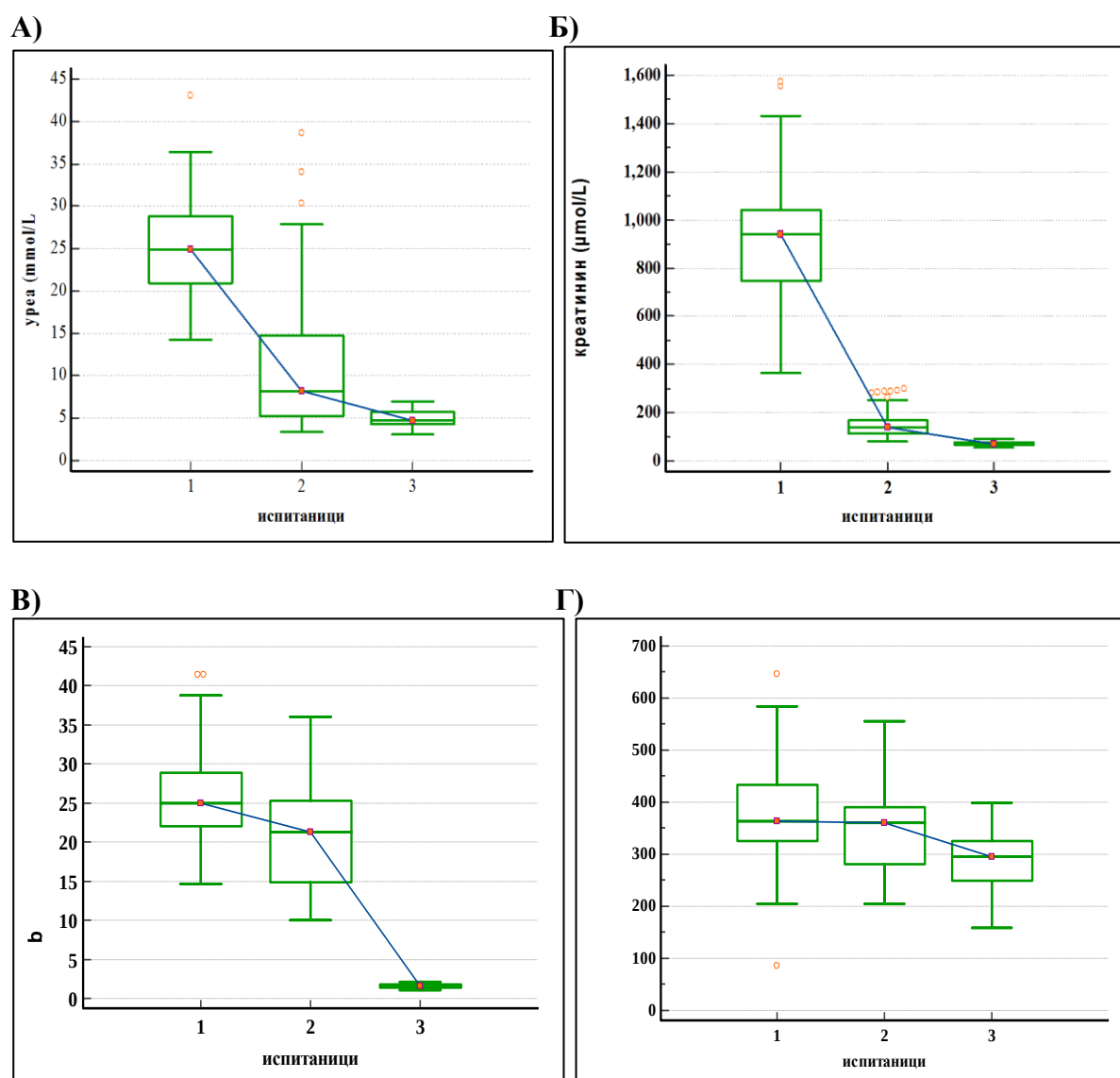
4.2. Биохемијски параметри код студијске популације

Протоколом спроведеног истраживања обухваћено је тестирање одабраних биохемијских, хематолошких и параметара инфламације у студијској популацији. Разлике у просјечним вриједностима наведених параметара међу испитаницима све три студијске групе испитиване су примјеном теста анализе варијанси (*One way ANOVA* тестом као параметријском варијантом, односно *Kruskal Wallis* тест као непараметријском варијантом). Накнадним, *a posteriori*, вишеструким тестирањем поређене су евентуалне разлике између двије одговарајуће групе испитаника. Средње вриједности концентрације биохемијских параметара са одговарајућим опсегом варирања у све три студијске групе дате су у Табели 3.

Табела 3. Концентрација биохемијских параметара у студијској популацији

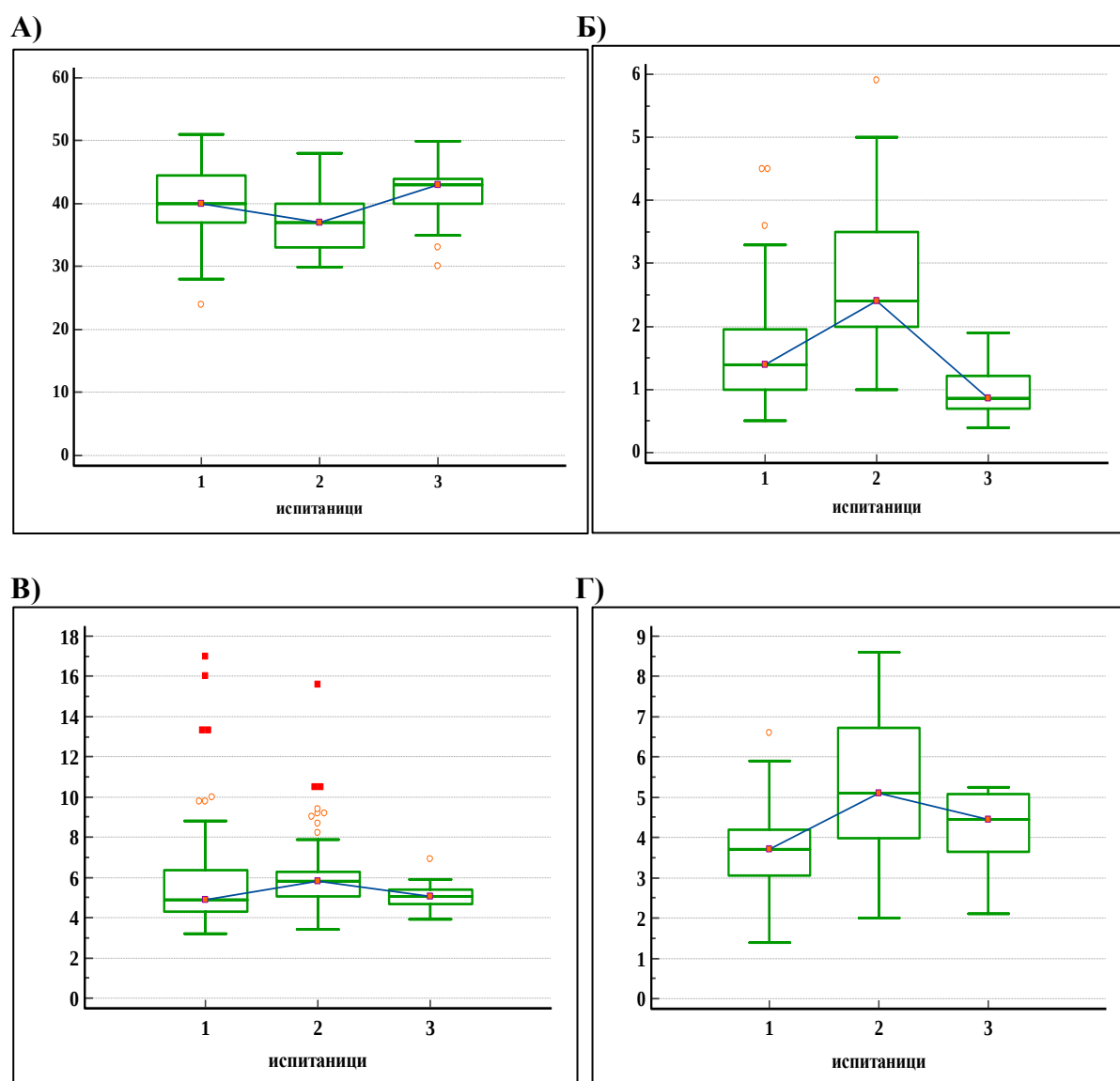
Биохемијски параметар		Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	<i>p</i>
Уреа (mmol/L)	X ± SD	24,77 ± 5,92	11,49 ± 8,04	4,95 ± 1,06	<0,001
	медијана	24,90	8,20	4,75	
	min-max	14,20–43,10	3,40–38,60	3,10–7,00	
Креатинин (μmol/L)	X ± SD	912,64 ± 239,11	149,16 ± 54,39	70,96 ± 9,06	<0,001
	медијана	941,50	139,00	70,00	
	min-max	365–1576	81–299	55–90	
Мокраћна киселина (μmol/L)	X ± SD	374,77 ± 85,71	346,42 ± 72,33	291,92 ± 55,75	<0,001
	медијана	363,50	360,00	294,50	
	min-max	85–646	205–555	158–398	
β2-микроглобулин (mg/L)	X ± SD	25,67 ± 5,64	19,04 ± 5,61	1,60 ± 0,26	<0,001
	медијана	25,00	19,30	1,61	
	min-max	14,70–41,40	10–36	1,09–2,14	
Укупни протеини (g/L)	X ± SD	69,75 ± 6,32	69,40 ± 5,33	71,14 ± 5,41	0,122
	медијана	69,00	69,00	71,50	
	min-max	56–82	61–82	58–82	
Албумини (g/L)	X ± SD	40,55 ± 5,62	36,58 ± 4,11	42,02 ± 3,51	<0,001
	медијана	40,00	37,00	43,00	
	min-max	24–51	30–48	30–50	
Укупни холестерол (mmol/L)	X ± SD	3,68 ± 0,94	5,14 ± 1,93	4,24 ± 0,91	<0,001
	медијана	3,70	5,10	4,44	
	min-max	1,40–6,60	2,00–8,60	2,10–5,25	
Триглицериди (mmol/L)	X ± SD	1,57 ± 0,84	2,53 ± 0,92	0,96 ± 0,35	<0,001
	медијана	1,40	2,20	0,86	
	min-max	0,50–4,50	1–5	0,40–1,90	
Глукоза (mmol/L)	X ± SD	5,78 ± 2,52	6,04 ± 1,77	5,07 ± 0,56	<0,001
	медијана	4,90	5,80	5,05	
	min-max	3,20–17,0	3,40–15,60	3,90–6,90	
Na ⁺ (mmol/L)	X ± SD	136,11 ± 3,90	139,18 ± 2,61	138,80 ± 1,86	<0,001
	медијана	136,00	140,00	139,00	
	min-max	127–144	130–145	137–145	
K ⁺ (mmol/L)	X ± SD	5,68 ± 1,02	4,56 ± 0,59	4,36 ± 0,35	<0,001
	медијана	5,70	4,60	4,40	
	min-max	3,60–8,10	3,20–6,60	3,70–5,00	
Ca ²⁺ (mmol/L)	X ± SD	2,25 ± 0,22	2,43 ± 0,18	2,39 ± 0,10	<0,001
	медијана	2,23	2,46	2,42	
	min-max	1,75–2,80	1,85–2,80	2,13–2,50	
PO ₄ ³⁻ (mmol/L)	X ± SD	1,88 ± 0,62	1,68 ± 0,59	1,22 ± 0,21	<0,001
	медијана	1,80	1,36	1,29	
	min-max	0,55–4,58	0,56–2,89	0,80–1,50	
iPTH (pmol/L)	X ± SD	28,77 ± 33,92	13,84 ± 25,89	5,47 ± 1,33	<0,001
	медијана	16,50	1,84	6,0	
	min-max	1,06–152,0	1,06–147,0	2,0–7,9	

Концентрација уреје и креатинина била је статистички значајно већа код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на остале двије групе обухваћене истраживањем ($p < 0,001$) (Фигура 3А и 3Б). Слично, показано је да пацијенти на хемодијализи имају статистички значајно већу концентрацију $\beta 2$ -микроглобулина како односу на предијализне пацијенте (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p = 0,001$), тако и у односу на здраве контроле (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$) (Фигура 3В). Када је у питању мокраћна кисјелина, утврђено је да здраве контроле имају значајно нижу концентрацију мокраћне кисјелине у односу на пацијенте на хемодијализи и пацијенте на конзервативном третману (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$), док су искључене статистички значајне разлике између двије групе пацијената са ХББ (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p = 0,178$) (Фигура 3Г).



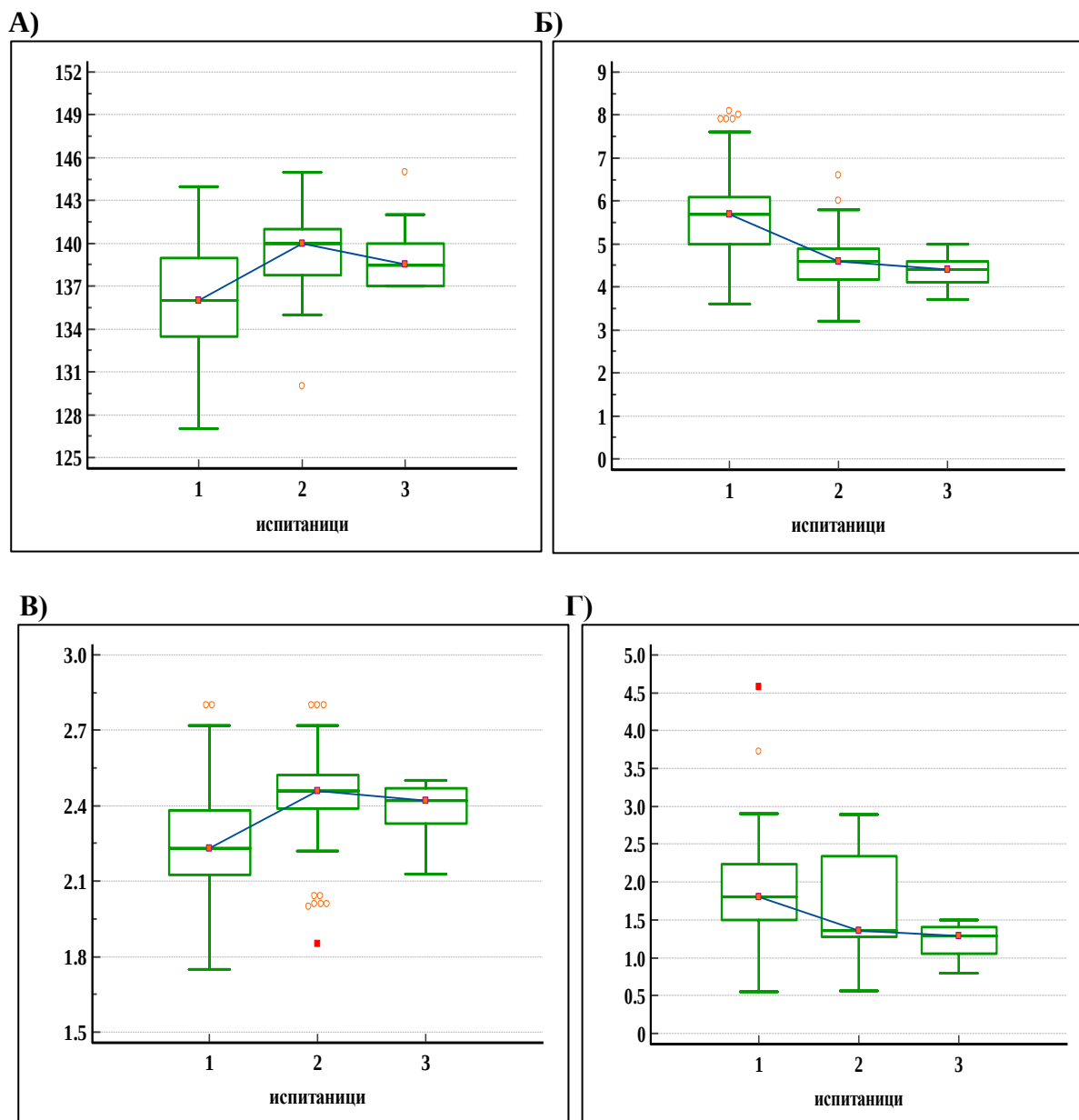
Фигура 3. Графички приказ мултипле компарације вредности концентрације уреје (А), креатинина (Б), $\beta 2$ -микроглобулина (В) и мокраћне кисјелине (Г) међу студијским групама

За разлику од концентрације укупних протеина која је била прилично уједначена код све три групе испитаника, забележена је значајно нижа концентрација албумина у групи пацијената на конзервативној терапији у односу на групу пацијената на хемодијализи и групу здравих контрола (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$) (Фигура 4А). Супротно, утврђена је значајно већа средња вредност концентрације триглицерида и глукозе у групи пацијената на конзервативном третману у односу на пацијенте на хемодијализи ($p_{\text{триглицериди}} < 0,001$; $p_{\text{глукоза}} = 0,001$) и здраве контроле ($p_{\text{триглицериди}} < 0,001$; $p_{\text{глукоза}} = 0,001$) (Фигура 4Б и В). Пацијенти на хемодијализи имали су значајно ниже концентрације укупног холестерола у односу на преддијализне пацијенте (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$) и здраве контроле (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p = 0,004$) (Фигура 4Г).



Фигура 4. Графички приказ мултипле компарације вредности концентрације албумина (А), триглицерида (Б), глукозе (В) и холестерола (Г) међу студијским групама

Однос концентрација електролита (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , PO_4^{3-}) међу испитаницима три групе обухваћене истраживањем приказане су на Фигури 5.

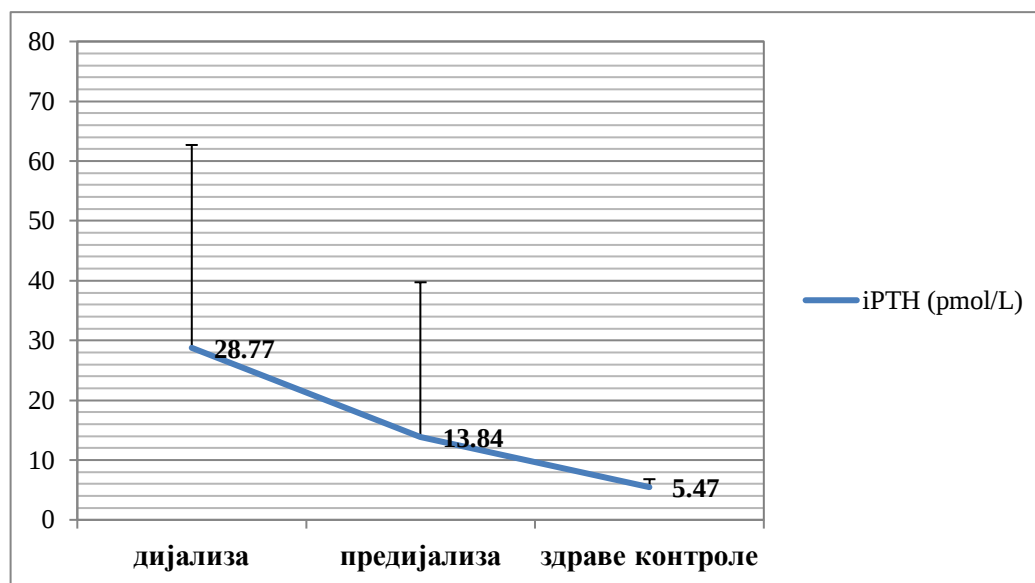


Фигура 5. Графички приказ мултипле компарације вредности концентрације натријума (А), калијума (Б), калцијума (В) и фосфата (Г) међу студијским групама

Као што се може видјети са горе приказаних фигура, концентрација натријума и калцијума била је статистички значајно нижа код пацијената на хроничном програму хемодијализе, како у односу на преддијализне пацијенте ($p_{\text{натријум}} < 0,001$; $p_{\text{калијум}} = 0,001$) тако и у односу на здраве контроле ($p_{\text{натријум}} < 0,001$; $p_{\text{калијум}} < 0,001$).

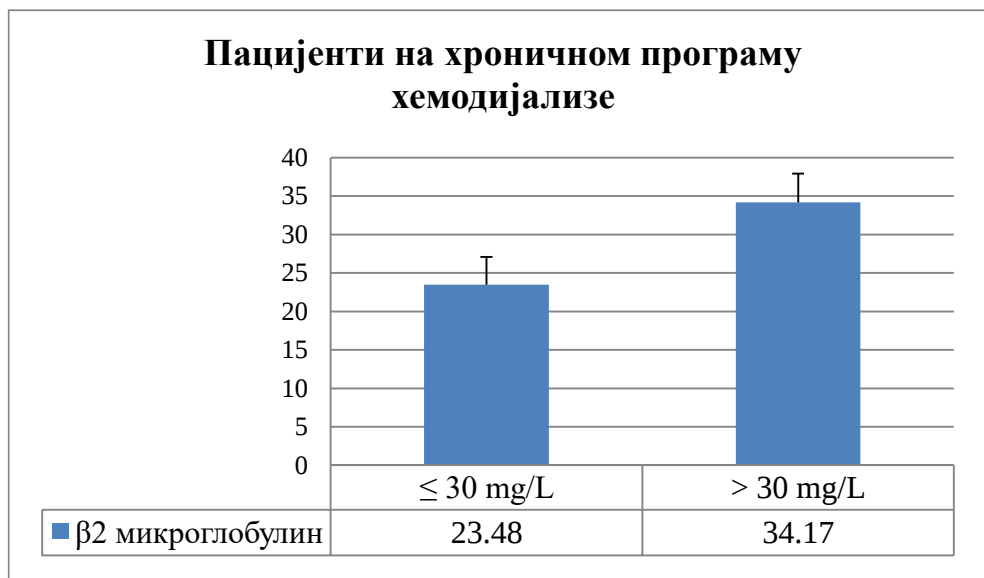
Супротно, концентрација калијума и фосфата била је значајно виша у групи пацијената на хемодијализи у односу на преддијализне пацијенте ($p_{\text{калијум}} < 0,001$; $p_{\text{фосфати}} = 0,027$) и здраве контроле ($p_{\text{калијум}} < 0,001$; $p_{\text{фосфати}} < 0,001$).

Концентрација интактног паратхормона (iPTH) била је такође значајно већа у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на вриједности концентрација код испитаника друге двије студијске групе ($p < 0,001$) (Фигура 6).



Фигура 6. Концентрација интактног паратхормона у студијској популацији

Након стандардне анализе односа средњих концентрација горе наведених биохемијских параметара, полазећи од релативно широког опсега варирања вриједности $\beta 2$ -микроглобулина, а у складу са литературним подацима, сви пацијенти са ХББ на програму хемодијализе, накнадно су подијељени у две подгрупе: подгрупу пацијената са вриједностима $\beta 2$ -микроглобулина ≤ 30 mg/L и подгрупу пацијената са вриједностима $\beta 2$ -микроглобулина > 30 mg/L. Показано је да највећи проценат пацијената на хроничном програму хемодијализе има концентрацију $\beta 2$ -микроглобулина ≤ 30 mg/L (79,5%), док је код осталих 18 (20,5%) испитаника она > 30 mg/L. Средња вриједност концентрације $\beta 2$ -микроглобулина у првој подрупи пацијената износила је $23,48 \pm 3,59$ mg/L (опсег варирања 14,70–29,60 mg/L), док је у другој подгрупи пацијената средња вриједност концентрације $\beta 2$ микроглобулина износила $34,17 \pm 3,75$ mg/L (опсег варирања 30,70–41,40 mg/L), чиме је показана статистички значајна разлика у концентрацији $\beta 2$ -микроглобулина ове двије подгрупе испитаника (*Mann Whitney test*, $p < 0,001$) (Фигура 7).



Фигура 7. Однос концентрација β2-микроглобулина у двије подгрупе пацијената са хроничном болешћу бубрега на програму хемодијализе

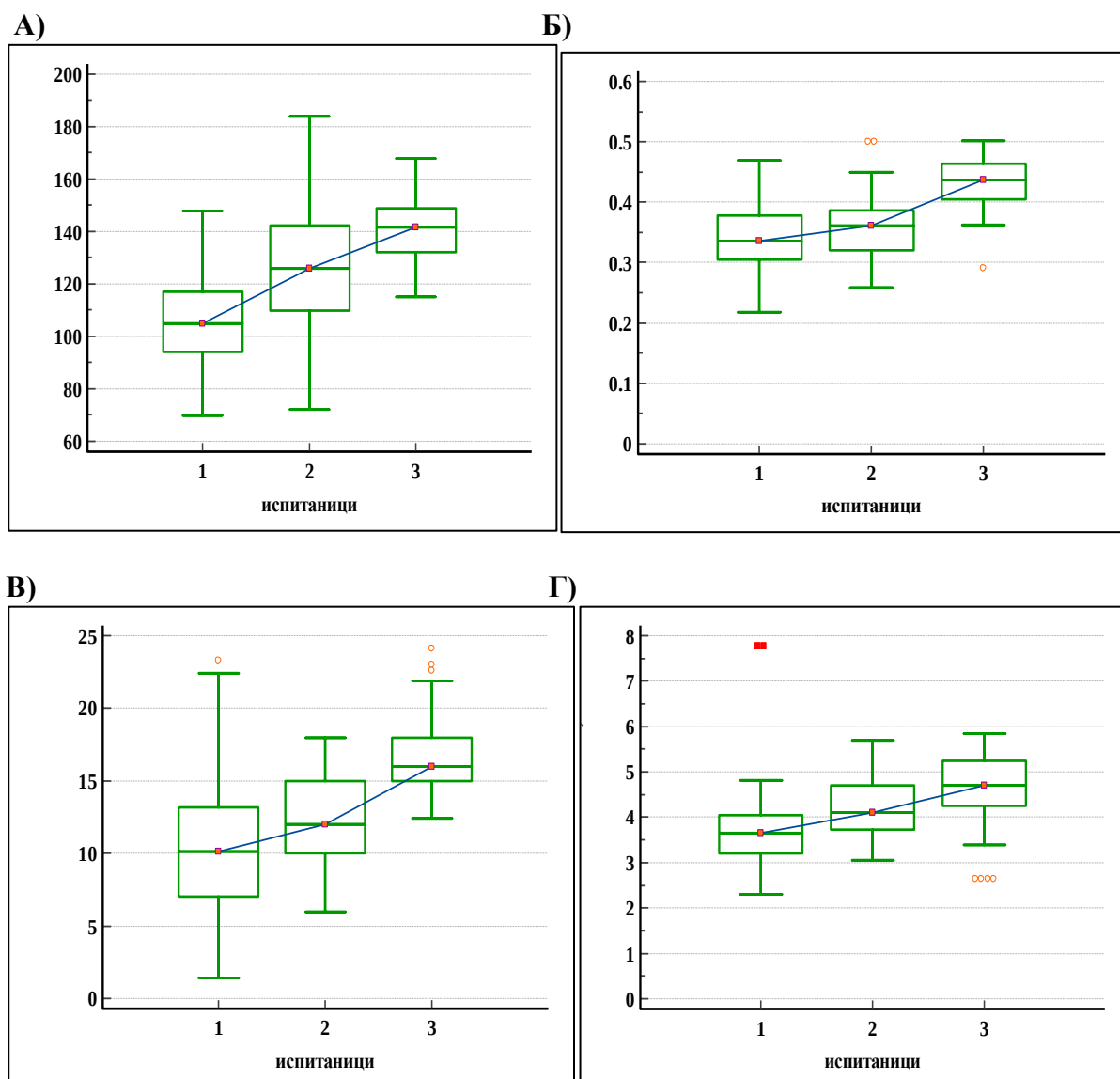
4.3. Хематолошки параметри код студијске популације

У оквиру хематолошког профила код свих испитаника обухваћених студијом анализирана је концентрација хемоглобина, вриједност хематокрита, концентрација серумског гвожђа, као и апсолутни број уобличених елемената крви (еритроцита, укупних леукоцита, неутрофила, лимфоцита, и тромбоцита). Средње вриједности концентрације наведених параметара са одговарајућим опсегом варирања у све три студијске групе дате су у Табели 4.

Табела 4. Концентрација хематолошких параметара у студијској популацији

Хематолошки параметри		Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	<i>p</i>
Хемоглобин (g/L)	X ± SD	104,18 ± 14,61	126,01 ± 22,06	141,38 ± 12,55	<0,001
	медијана	103,50	126,00	141,50	
	min-max	70–139	72–174	115–168	
Хематокрит (L/L)	X ± SD	0,337 ± 0,045	0,355 ± 0,046	0,434 ± 0,044	<0,001
	медијана	0,332	0,361	0,438	
	min-max	0,218–0,431	0,259–0,500	0,291–0,502	
Фермија (μmol/L)	X ± SD	10,33 ± 4,69	12,23 ± 2,94	16,75 ± 2,80	0,005
	медијана	10,10	12,00	16,00	
	min-max	1,40–23,30	6–18	12,40–24,10	
Еритроцити (x 10 ¹² /L)	X ± SD	3,58 ± 0,57	4,15 ± 0,67	4,64 ± 0,80	0,002
	медијана	3,64	4,10	4,70	
	min-max	2,30–4,81	3,06–5,70	3,64–5,84	
Леукоцити (x 10 ⁹ /L)	X ± SD	6,49 ± 1,89	6,27 ± 1,68	7,50 ± 1,64	0,003
	медијана	6,18	5,98	7,69	
	min-max	3,42–10,77	3,21–9,77	4,27–9,86	
Неутрофили (x 10 ⁹ /L)	X ± SD	4,14 ± 1,57	3,85 ± 1,09	4,57 ± 1,36	0,018
	медијана	4,02	3,80	4,55	
	min-max	0,62–8,20	1,44–7,15	2,03–7,05	
Лимфоцити (x 10 ⁹ /L)	X ± SD	1,28 ± 0,54	1,26 ± 0,59	2,12 ± 0,58	<0,001
	медијана	1,16	1,12	2,02	
	min-max	0,51–2,91	0,57–2,95	1,12–3,45	
Тромбоцити (x 10 ⁹ /L)	X ± SD	209,64 ± 74,72	237,96 ± 84,72	276,16 ± 63,26	0,015
	медијана	198,50	254,00	287,00	
	min-max	86–390	112–453	137–394	

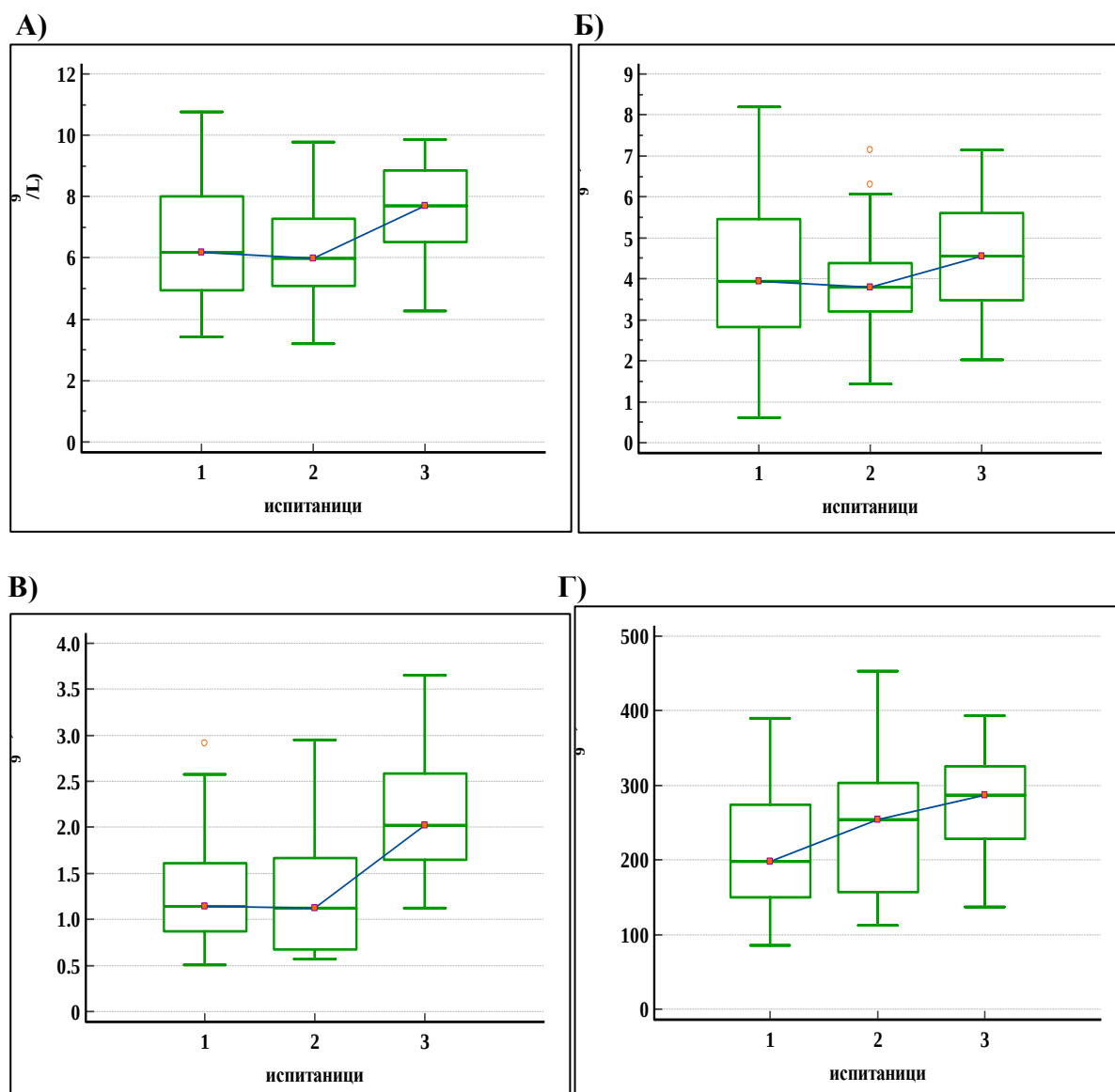
Анализирањем разлика у средњим вриједностима хематолошких параметара, утврђено је да пацијенти на хроничном програму хемодијализе имају статистички нижу концентрацију хемоглобина у односу на преддијализне пацијенте и здраве контроле (*One way ANOVA*, $p < 0,001$). Када је у питању хематокрит, није показана статистички значајна разлика у вриједности хематокрита између пацијената на хемодијализи и пацијената на конзервативном третману (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p = 0,233$), али је зато просјечна вриједност хематокрита била значајно нижа код пацијената на хемодијализи у односу на здраве контроле (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$). Слично концентрацији хемоглобина, средња вриједност концентрације серумског гвожђа била је значајно нижа код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на пацијенте на конзервативном третману (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p = 0,014$) и групу здравих контрола (*Kruskal Wallis* тест, *Pairwise comparisons*, $p < 0,001$) (Фигура 8).



Фигура 8. Графички приказ мултипле компарације вредности концентрације хемоглобина (А), вредности хематокрита (Б), феремин (В) и броја еритроцита (Г) међу студијским групама

У погледу уобличених елемената крви утврђен је статистички значајно мањи број еритроцита код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на остатак студијске популације. Средње вриједности укупног броја леукоцита, лимфоцита и тромбоцита биле су сличне у двије групе пацијената са ХББ ($p_{\text{леукоцити}} = 0,565$; $p_{\text{лимфоцити}} = 0,565$; $p_{\text{тромбоцити}} = 0,123$), али значајно мање у односу на здраве контроле ($p_{\text{леукоцити}} = 0,003$; $p_{\text{лимфоцити}} < 0,001$; $p_{\text{тромбоцити}} < 0,001$). Супротно, апсолутни број неутрофила није се значајно разликовао код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на пацијенте на конзервативном третману (Dunnett post hoc тест, $p = 0.568$) и здраве контроле (Dunnett post hoc тест, $p = 0.175$), али су зато вриједности у групи

предијализних пацијената биле статистички значајно ниже у односу вриједности забележене у групи здравих контрола (*Dunnett post hoc* тест, $p = 0.006$) (Фигура 9).



Фигура 9. Графички приказ мултипле компарације вредности апсолутног броја леукоцита (А), неутрофила (Б), лимфоцита (В) и броја тромбоцита (Г) међу студијским групама

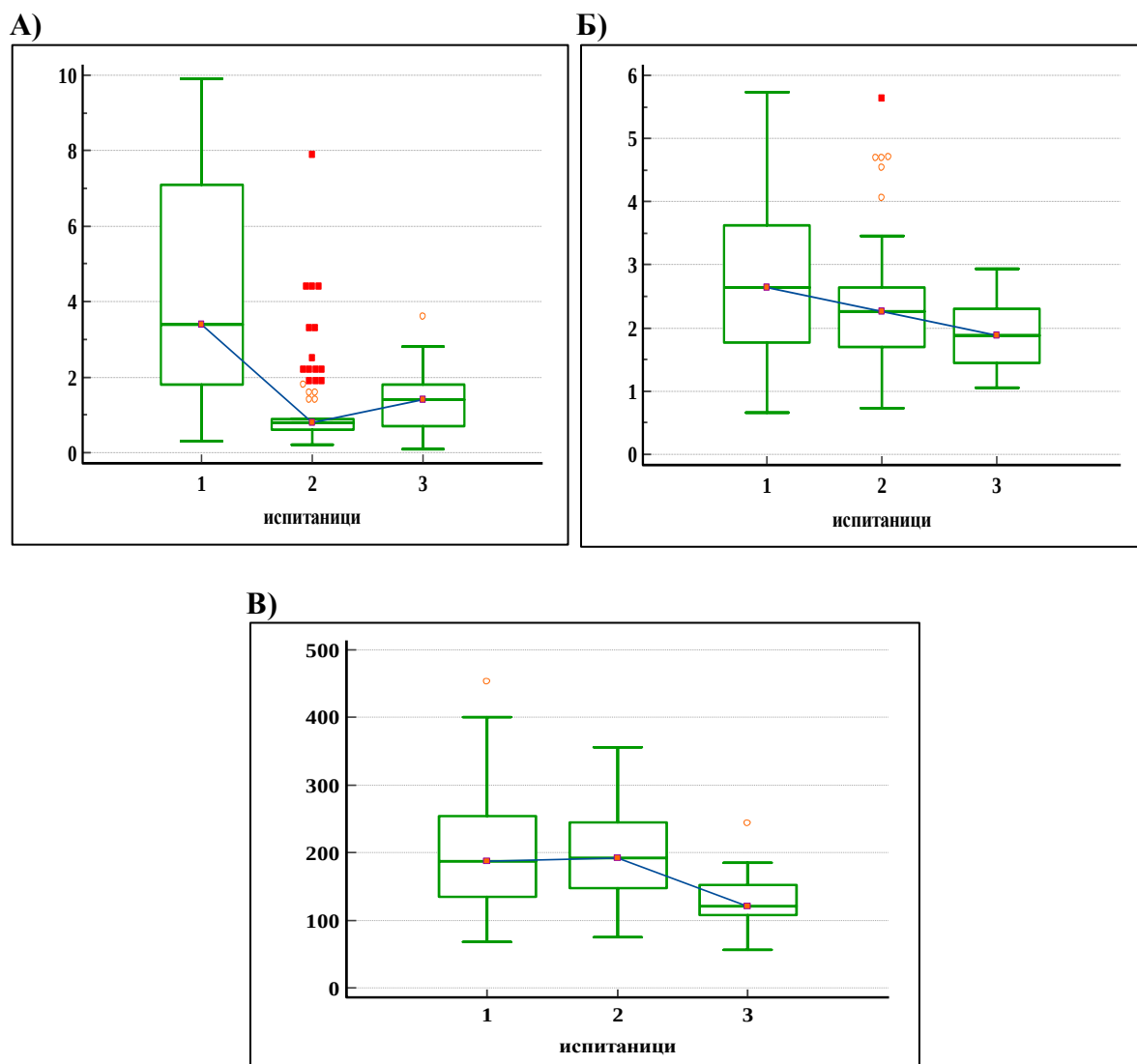
4.4. Параметри инфламације код студијске популације

У сврху процјене статуса инфламације код свих испитаника анализирана је концентрација CRP, као и следећи индекси инфламације: неутрофилно-лимфоцитни индекс (NLR) и тромбоцитно-лимфоцитни индекс (*Platelet-to-Lymphocyte Ratio*, PLR). Средње вриједности концентрације параметара инфламације са одговарајућим опсегом варирања у све три студијске групе дате су у Табели 5.

Табела 5. Концентрација параметара инфламације у студијској популацији

Параметри инфламације		Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	<i>p</i>
CRP (mg/L)	X ± SD	4,41 ± 3,10	1,18 ± 1,56	1,36 ± 0,77	< 0,001
	медијана	3,40	0,80	1,4	
	min-max	0,30–9,90	0,20–7,90	0,10–3,60	
NLR	X ± SD	2,82 ± 1,28	2,28 ± 0,90	1,90 ± 0,54	0,022
	медијана	2,64	2,26	1,88	
	min-max	0,65–5,73	0,73–5,63	1,06–2,94	
PLR	X ± SD	204,18 ± 88,21	198,36 ± 63,20	129,04 ± 36,87	< 0,001
	медијана	187,72	192,07	120,67	
	min-max	68,38–453,57	75,44–356,52	55,69–244	

На основу приказаних резултата слиједи да су концентрација CRP-а и вриједност NLR индекса биле значајно веће код пацијената на хроничном програму хемодијализе како у односу на преддијализну групу пацијената ($p_{\text{CRP}} < 0,001$; $p_{\text{NLR}} = 0,034$) тако и у односу на здраве контроле ($p_{\text{CRP}} < 0,001$; $p_{\text{NLR}} < 0,001$). Средње вриједности PLR индекса биле су сличне у двије групе пацијената са ХББ ($p_{\text{PLR}} = 0,634$), али опет значајно веће у односу на контролну групу здравих испитаника ($p_{\text{PLR}} < 0,001$). Детаљније је међусобни однос вриједности параметара инфламације међу испитаницима три студијске групе приказан на Фигури 10.



Фигура 10. Графички приказ мултипле компарације вредности концентрације CRP-а (A), NLR индекса (Б) и PLR индекса (В) међу студијским групама

4.5. Доплер-сонографски преглед крвних судова врата код студијске популације

Код свих пацијената са хроничном болешћу бубрега испитивана је морфологија каротидних артерија и карактеристике тока крви доплер-сонографским прегледом ради елиминације потенцијалног утицаја израженијих/тешких облика стенозирајућих промјена и поремећаја хемодинамике на појаву психопатолошке симптоматологије (анализиране у даљем раду). Ултразвучним прегледом стечен је увид у: проходност артерија односно евентуално присуство сонографски видљивих атеросклеротских плакова са/без присуства стенозе лумена крвних судова; тип плака (фибролипидни, тзв „мек“ или фиброкалцификован); и присуство/одсуство хемодинамских поремећаја (брзина протока на мјестима сужења и појава реверзног протока).

Од укупно 173 пацијента са хроничном болешћу бубрега, код 38 испитаника (17% укупне студијске популације) ултразвучно је детектована лака стеноза у каротидном сливу. У основи стенозе био је фибролипидни плак код 13 пацијената, односно фиброкалцификовани плак код преосталих 25 пацијената. Очекивано, имајући у виду да је ријеч о лакој стенози, код већине пацијената није детектована промјена брзине тока крви у каротидном сливу (лако/гранично повишене вриједности забележене код 12 пацијената). Такође, искључено је присуство реверзног тока код свих пацијената са хроничном болешћу бубрега. Детаљнији подаци о доплер-сонографском налазу код двије групе пацијената са хроничном болешћу бубрега приказани су у Табели 6.

Табела 6. Доплер-сонографске карактеристике каротидног слива пацијента са хроничном болешћу бубрега

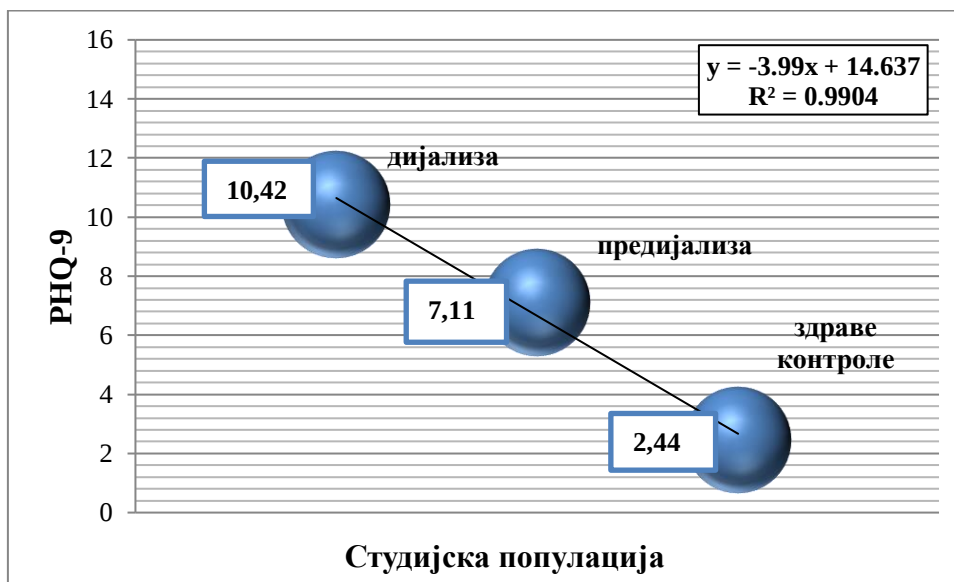
Анализирани параметар			Пацијенти на хемодијализи n = 88	Пацијенти на конзервативној терапији n = 85	Σ
Стеноза лумена крвног суда	одсутна		62 (70,5%)	73 (85,9%)	135
	присутна	лака стеноза	26 (29,5%)	12 (14,1%)	38
		тешка стеноза	/	/	/
Плак	одсутан		62 (70,5%)	73 (85,9%)	
	присутан	фибролипидни	11 (12,5%)	2 (2,35%)	13
		фиброкалцификован	15 (17%)	10 (11,75%)	25
Брзина протока	неизмијењена		79 (89,8%)	82 (96,5%)	
	повишена	лако, гранично	9 (10,2%)	3 (3,5)	12
		знатно	/	/	/
Реверзни ток	одсутан		88 (100%)	85 (100%)	173
	присутан		/	/	/

Као што се може видјети из табеле нису евидентирани тежи облици стенозе лумена крвних судова у каротидном сливу нити значајније промјене хемодинамике у смислу измјене брзине тока и појаве реверзног тока крви.

4.6. Анализа симптома депресивности код студијске популације

За процјену присуства и интензитета симптома депресивности у комплетној студијској популацији коришћен је PHQ-9 (*The Patient Health Questionnaire 9*) упитник самопроцјене, састављен од 9 питања. По завршеном тестирању, а на основу вредности PHQ-9 скорa (опсег 0-27), студијска популација је разврстана у једну од пет категорија: одсуство симптома депресивности ($\text{PHQ} \leq 4$), блага депресивност ($\text{PHQ} = 5-9$), умјерена депресивност ($\text{PHQ} = 10-14$), умјерено тешка депресивност ($\text{PHQ} = 15-19$) и тешка депресивност ($\text{PHQ} \geq 20$).

Средња вриједност PHQ-9 скорa у студијској популацији износила је: $10,42 \pm 5,09$ (распон вриједности 0–21/ медијана вриједности 10) код пацијената на програму хемодијализе; $7,11 \pm 2,55$ (распон вриједности 3–15/медијана вриједности 8) код пацијената на конзервативном третману; $2,44 \pm 1,42$ (распон вриједности 0–5/медијана вриједности 3). Тестирањем разлика у средњим вриједностима PHQ-9 скорa између три студијске групе показана је статистички значајна разлика у смислу значајно израженијих симптома депресивности у групи пацијената на хемодијализи у односу на пацијенте на конзервативном третману ($p = 0,001$) и здраве испитанике ($p < 0,001$). Слично, укупан PHQ-9 скор код пацијената на конзервативном третману био је статистички значајно већи него код здравих испитаника ($p < 0,001$) (Фигура 11).



Фигура 11. Однос вриједности укупног PHQ-9 скорa код три студијске групе испитаника

Након тестирања укупног PHQ-9 скорa, процјењивана је фреквенција изражености симптома депресивности у складу са горе наведеном категоризацијом, идући од благе ка тешкој депресивности (Табела 7).

Табела 7. Дистрибуција студијске популације у односу на вредности PHQ-9 скорa

PHQ-9 скор	Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	Σ
PHQ ≤ 4 (одсуство депресивности)	13 (14,8%)	15 (17,6%)	48 (96%)	76
PHQ= 5–9 (блага депресивност)	26 (29,5%)	60 (70,6%)	2 (4%)	88
PHQ= 10–14 (умјерена депресивност)	31 (35,2%)	9 (10,6%)	/	40
PHQ= 15–19 (умјерено тешка депресивност)	14 (15,9%)	1 (1,2%)	/	15
PHQ ≥ 20 (тешка депресивност)	4 (4,6%)	/	/	4
Σ	88 (100%)	85 (100%)	50 (100%)	223

Највећи проценат пацијената на хроничном програму хемодијализе имао је умјерено изражене (35,2%), а потом благо изражене (29,5%) симптоме депресивности, за разлику од групе пацијената на конзервативном третману код којих је била најзаступљенија блага депресивност (70,6%). Очекивано, здрави испитаници били су без симптома депресивности, са изузетком два испитаника (4%). Посматрано са аспекта апсолутних вриједности PHQ-9 скорa, показано је постојање статистички значајних разлика у дистрибуцији испитаника код којих је искључено присуство депресивности ($\chi^2 = 17,139$, $p = 0,029$), као и оних са симптомима благе депресивности ($\chi^2 = 16,035$, $p = 0,042$), што није био случај за умјерену ($\chi^2 = 2,823$, $p = 0,588$) и умјерено тешку депресивност ($\chi^2 = 2,946$, $p = 0,400$).

У даљој процјени симптома депресивности, анализиране су разлике у средњим вриједностима PHQ-9 скорa између три групе испитаника, тестирањем скорa унутар сваке од PHQ-9 подгрупе. За анализу је коришћен *Kruskal Wallis* тест, односно *Mann Whitney* тест за поређење двије групе пацијената са ХББ за благу и умјерену депресивност. Резултати добијени овом анализом приказани су у Табели 8.

Табела 8. Разлике у вриједностима PHQ-9 скорa између три групе испитаника добијене тестирањем средњих вриједности скорa по појединим PHQ-9 подгрупама

PHQ-9 скор		Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	p
PHQ ≤ 4	X ± SD	2,77 ± 1,09	3,60 ± 0,51	2,33 ± 1,34	0,003
	медијана	3,0	4,0	2,5	
	min-max	0–4	3–4	0–4	
PHQ= 5–9	X ± SD	7,54 ± 1,53	7,21 ± 1,43	5,00*	0,061
	медијана	8,0	8,0	/	
	min-max	5–9	5–9	/	
PHQ= 10–14	X ± SD	11,61 ± 1,45	11,33 ± 1,32	/	0,656
	медијана	11,0	11,0	/	
	min-max	10–14	10–14	/	
PHQ= 15–19	X ± SD	17,43 ± 1,50	15	/	/
	медијана	18,0	/	/	
	min-max	15–19	/	/	
PHQ ≥ 20	X ± SD	20,25 ± 0,50	/	/	/
	медијана	20,0	/	/	
	min-max	20–21	/	/	

*вриједност PHQ-9 скорa је константна и код свих здравих контрола из ове подгрупе износи 5,00

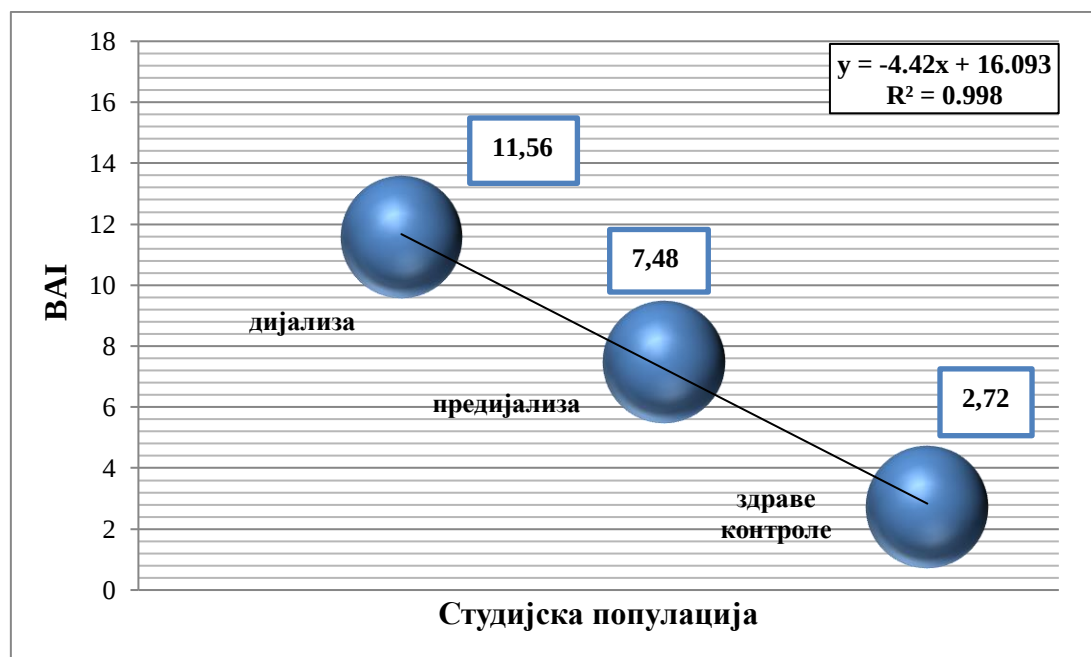
У оквиру прве PHQ-9 подгрупе испитаника (одсуство депресивности), показано је да пацијенти на конзервативном третману имају статистички значајно веће вриједности скорa у односу на здраве испитанике ($p = 0,002$). Супротно, нису детектоване значајније разлике у средњим вриједностима PHQ-9 скорa између двије групе пацијената са ХББ ($p = 0,148$), нити између пацијената на хемодијализи и здравих испитаника ($p = 0,383$). У оквиру друге (блага депресивност) и треће (умјерена депресивност) PHQ-9 подгрупе испитаника нису утврђене статистички значајне разлике у вриједностима скорa (p вредности приказане у табели). Вриједности PHQ-9 скорa које одговарају умјерено тешкој и тешкој депресивности детектоване су искључиво у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе.

4.7. Анализа симптома анксиозности код студијске популације

За процјену симптома анксиозности у студијској популацији коришћена је Бекова скала анксиозности (*Beck Anxiety Inventory*, BAI), састављена од 21 питања са распоном вриједности укупног скорa 0–63. Сви испитаници су по завршеном тестирању, а на основу вредности BAI скорa, разврстани у једну од следећих група: минимална анксиозност ($BAI \leq 7$), блага анксиозност ($BAI = 8–15$), умјерена анксиозност ($BAI = 16–25$) и озбиљна анксиозност ($BAI \geq 26$). Средња вриједност BAI скорa у студијској популацији износила је: $11,56 \pm 9,56$ (распон вриједности 0–46/ медијана вриједности 10) код пацијената на програму хемодијализе; $7,48 \pm 6,15$ (распон вриједности 0–

28/медијана вриједности 7) код пацијената на конзервативном третману; $2,72 \pm 1,71$ (распон вриједности 0–5/медијана вриједности 3).

Тестирањем разлика у средњим вриједностима ВАИ скорa између три студијске групе показана је статистички значајна разлика у смислу значајно израженијих симптома анксиозности у групи пацијената на хемодијализи у односу на пацијенте на конзервативном третману ($p = 0,025$) и здраве испитанике ($p < 0,001$). Такође, ВАИ скор код пацијената на конзервативном третману (предијализна група) био је статистички значајно већи него код здравих испитаника ($p < 0,001$) (Фигура 12).



Фигура 12. Однос вриједности укупног ВАИ скорa код три студијске групе испитаника

У даљем раду, процјењивана је фреквенција изражености симптома анксиозности у зависности од вриједности ВАИ скорa (Табела 8).

Табела 8. Дистрибуција студијске популације у односу на вредности ВАИ скорa

ВАИ скор	Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	Σ
ВАИ ≤ 7 (минимална анксиозност)	35 (39,8%)	47 (55,3%)	50 (100%)	132
ВАИ = 8–15 (блага анксиозност)	29 (33%)	25 (29,4%)	/	54
ВАИ = 16–25 (умјерена анксиозност)	18 (20,5%)	12 (14,1%)	/	30
ВАИ ≥ 26 (озбиљна анксиозност)	6 (6,7%)	1 (1,2%)	/	7
Σ	88 (100%)	85 (100%)	50 (100%)	223

Слично депресивности, за највећи проценат испитаника из прве студијске групе утврђено је присуство минималне (39,8%) па потом благе анксиозности (33%), тако да је клинички значајна анксиозност (ВАИ ≥ 16) била присутна код 27,2% хемодијализне популације. Такође, у групи пацијената на конзервативном третману најзаступљенија је била минимална (55,3%) па блага анксиозност (29,4%), док је само један испитаник имао озбиљне симптоме анксиозности. Сви испитаници из треће студијске групе имали су вриједности ВАИ скорa мање или једнак 7. Посматрано са аспекта апсолутних вриједности ВАИ скорa, показано је постојање статистички значајних разлика у дистрибуцији испитаника код којих је установљена минимална ($\chi^2 = 27,333$, $p = 0,038$) и блага анксиозност ($\chi^2 = 17,711$, $p = 0,013$).

Резултати добијени анализом разлика у средњим вриједностима ВАИ скорa између три групе испитаника, тестирањем скорa унутар сваке од подгрупе дати су у Табели 9.

Табела 9. Разлике у вриједностима BAI скорa између три групе испитаника добијене тестирањем средњих вриједности скорa по појединим BAI подгрупама

BAI скор		Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	p
BAI ≤ 7	X ± SD	3,34 ± 2,34	3,21 ± 2,58	2,72 ± 1,71	0,517
	медијана	3,0	3,0	3,0	
	min-max	0–7	0–7	0–5	
BAI = 8–15	X ± SD	11,0 ± 2,37	9,76 ± 1,66	/	0,044
	медијана	11,0	9,0	/	
	min-max	8–15	8–13	/	
BAI = 16–25	X ± SD	20,61 ± 2,77	17,75 ± 3,54	/	0,031
	медијана	20,0	18,0	/	
	min-max	16–25	16–22	/	
BAI ≥ 26	X ± SD	35,0 ± 8,29	28*	/	/
	медијана	31,0	/	/	
	min-max	27–46	/	/	

*само један пацијент на конзервативној терапији имао је вриједност BAI скорa који одговара озбиљној анксиозности (BAI = 8–15)

За разлику од средњих вриједности BAI скорa у категорији минималне анксиозности, који се нису значајније разликовали у анализираним групама испитаника ($p = 0,517$), примјеном *Mann Whitney* теста показана је статистички значајна разлика у средњим вриједностима BAI скорa у категорији благе ($p = 0,044$) и умјерене ($p = 0,031$) анксиозности, у смислу значајно већих вриједности скорa у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на преддијализну групу.

4.8. Анализа квалитета живота код студијске популације

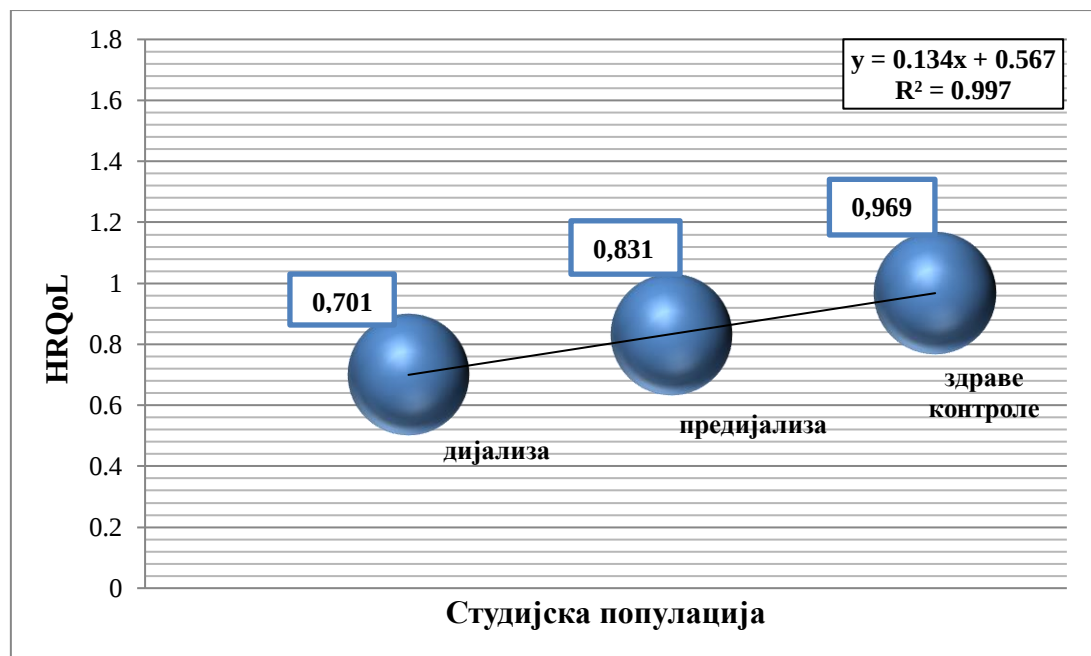
За процјену квалитета живота студијске популације коришћен је стандардизовани 15-димензионални (15D) упитник и одређивање HRQoL (*Health-Related Quality of Life*) скорa, по добијању сагласности аутора упитника, проф. др *Harri Sintonena* са Универзитета у Хелсинкију.

Након тестирања сваке од димензије живота у смислу нивоа за које су се изјаснили испитаници обухваћени студијом, HRQoL скор је израчунат примјеном 15D евалуационог алгоритма, прибављеног од самог професора *Sintonena*. Вриједности укупног скорa крећу се у интервалу 0–1, тако да већа вриједност одговара бољем квалитету живота и обратно.

Средња вриједност HRQoL скорa у студијској популацији износила је: $0,701 \pm 0,137$ (распон вриједности 0,232–0,926/ медијана вриједности 0,698) код пацијената на програму хемодијализе; $0,831 \pm 0,122$ (распон вриједности 0,309–0,966/медијана вриједности 0,859) код пацијената на конзервативном третману; $0,969 \pm 0,036$ (распон вриједности 0,855–1/медијана вриједности 0,977).

Тестирањем разлика у средњим вриједностима HRQoL скорa између три студијске групе показана је статистички значајна разлика. Вриједности HRQoL скорa код пацијената на хроничном програму хемодијализе биле значајно мање у односу на HRQoL скор код пацијената на конзервативној терапији и здраве испитанике (*Kruskal Wallis* тест, $p < 0,001$).

Слично, просјечне вриједности HRQoL SCORE код предиајализних испитаника тј испитаника на конзервативној терапији биле су значајно мање у односу на вриједности код здравих испитаника ($p < 0,001$) (Фигура 13).

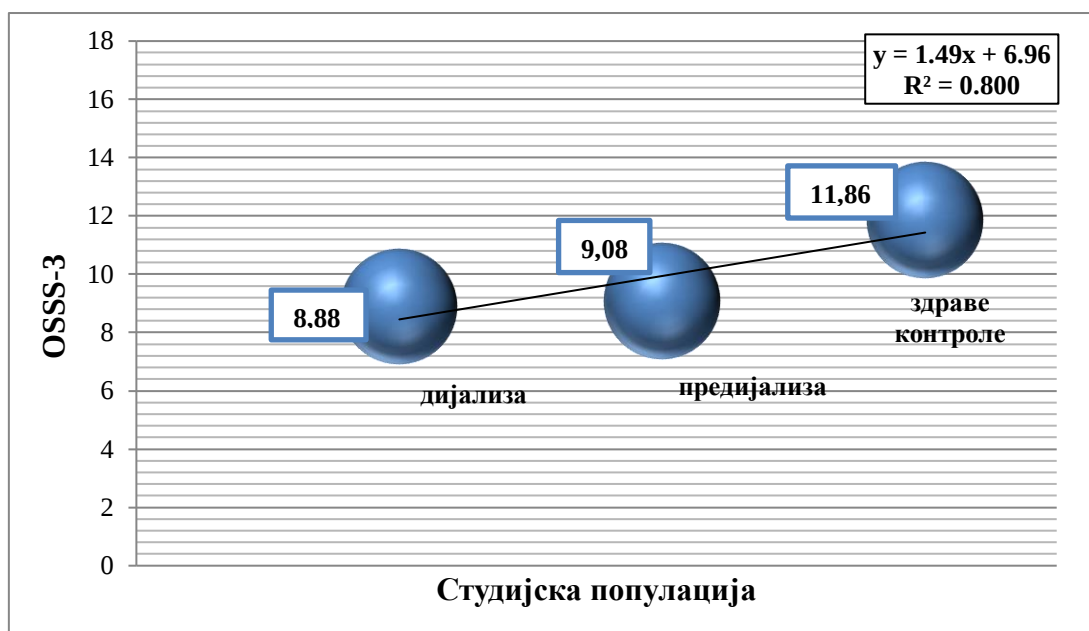


Фигура 13. Однос вриједности укупног HRQoL SCORE код три студијске групе испитаника

4.9. Анализа степена социјалне подршке

Степен социјалне подршке одређиван је примјеном *Oslo-3 Social Support Scale* (OSSS-3) упитника и одговарајућег OSSS-3 SCORE (распон вриједности 3–14). На основу вриједности овог SCORE учесници у студији су накнадно сврставани у једну од три категорије: испитаници са лошом социјалном подршком (OSSS-3= 3–8), испитаници са умјереном социјалном подршком (OSSS-3= 9–11) и испитаници са јаком социјалном подршком (OSSS-3= 12–14).

Средња вриједност OSSS-3 SCORE у студијској популацији износила је: $8,88 \pm 1,20$ (распон вриједности 5–11/ медијана вриједности 9) код пацијената на програму хемодијализе; $9,08 \pm 1,09$ (распон вриједности 7–11/медијана вриједности 9) код пацијената на конзервативном третману; $11,86 \pm 1,29$ (распон вриједности 10–14/медијана вриједности 12). Тестирањем разлика у средњим вриједностима OSSS-3 SCORE између три студијске групе показана је статистички значајна разлика (*Kruskal Wallis* тест, $p < 0,001$). Наиме, утврђено је да здрави испитаници имају значајно већу социјалну подршку у односу на пацијенте са ХББ (без обзира на облик терапијског модалитета) ($p < 0,001$). Није показана статистички значајна разлика у степену социјалне подршке између групе пацијената на хемодијализи и групе пацијената на конзервативном третману ($p = 0,423$) (Фигура 14).



Фигура 14. Однос вриједности укупног OSSS-3 сора код три студијске групе испитаника

Дистрибуција студијске популације у зависности од вриједности OSSS-3 сора приказана је у табели испод (Табела 10).

Табела 10. Дистрибуција студијске популације у односу на вриједности OSSS-3 сора

OSSS-3 скор	Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	Σ
OSSS= 3–8 (лоша социјална подршка)	33 (37,5%)	27 (31,8%)	/	60
OSSS= 9–11 (умјерена социјална подршка)	55 (62,5%)	58 (68,2%)	24 (48%)	137
OSSS= 12–14 (јака социјална подршка)	/	/	26 (52%)	26
Σ	88 (100%)	85 (100%)	50 (100%)	223

На основу података из Табеле 10, јасно је да се највећи проценат пацијената са ХББ на питања о степену социјалне подршке изјаснио тако да је укупан скор одговарао умјереној социјалној подршци (62,5% дијализних и 68,2% предијализних пацијената), а потом лошој социјалној подршци (37,5% код дијализних и 31,8% предијализних

пацијената). У групи здравих испитаника највећи дио њих је, попуњавањем OSSS-3 упитника, исказао јаку социјалну подршку (52%), а тек који проценат испитаника мање умјерену социјалну подршку. Посматрано са аспекта апсолутних вриједности OSSS-3 скорa, показано је постојање статистички значајних разлика у дистрибуција испитаника са умјереном социјалном подршком ($\chi^2 = 43,092$, $p < 0,001$), што није био случај са категоријом испитаника са лошом социјалном подршком ($\chi^2 = 3,366$, $p = 0,339$).

Надаље су тестиране разлике у средњим вриједностима OSSS-3 скорa између три групе испитаника (Табела 11).

Табела 11. Разлике у вриједностима OSSS-3 скорa између три групе испитаника добијене тестирањем средњих вриједности скорa по појединим OSSS-3 подгрупама

OSSS-3 скор		Пацијенти на хемодијализи	Пацијенти на конзервативној терапији	Здраве контроле	<i>p</i>
OSSS= 3–8	X ± SD	7,67 ± 0,74	7,78 ± 0,42	/	0,926
	медијана	8,0	8,0	/	
	min-max	5–8	7–8	/	
OSSS= 9–11	X ± SD	9,62 ± 0,73	9,68 ± 0,71	10,75 ± 0,44	< 0,001
	медијана	9,0	10,0	11,0	
	min-max	9–11	9–11	10–11	
OSSS= 12–14	X ± SD	/	/	12,88 ± 0,91	/
	медијана	/	/	13,0	
	min-max	/	/	12–14	

Статистичком обрадом добијених података утврђено је да не постоји статистички значајна разлика између двије групе пацијената са ХББ у категорији лоше социјалне подршке ($p = 0,926$) и умјерене социјалне подршке ($p = 0,591$). Супротно, просјечне вредности OSSS-3 скорa биле су значајно веће код здравих испитаника у односу на пацијенте са ХББ из категорије умјерене социјалне подршке ($p < 0,001$). Јака социјална подршка забележена је искључиво код здравих контрола.

4.10. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације

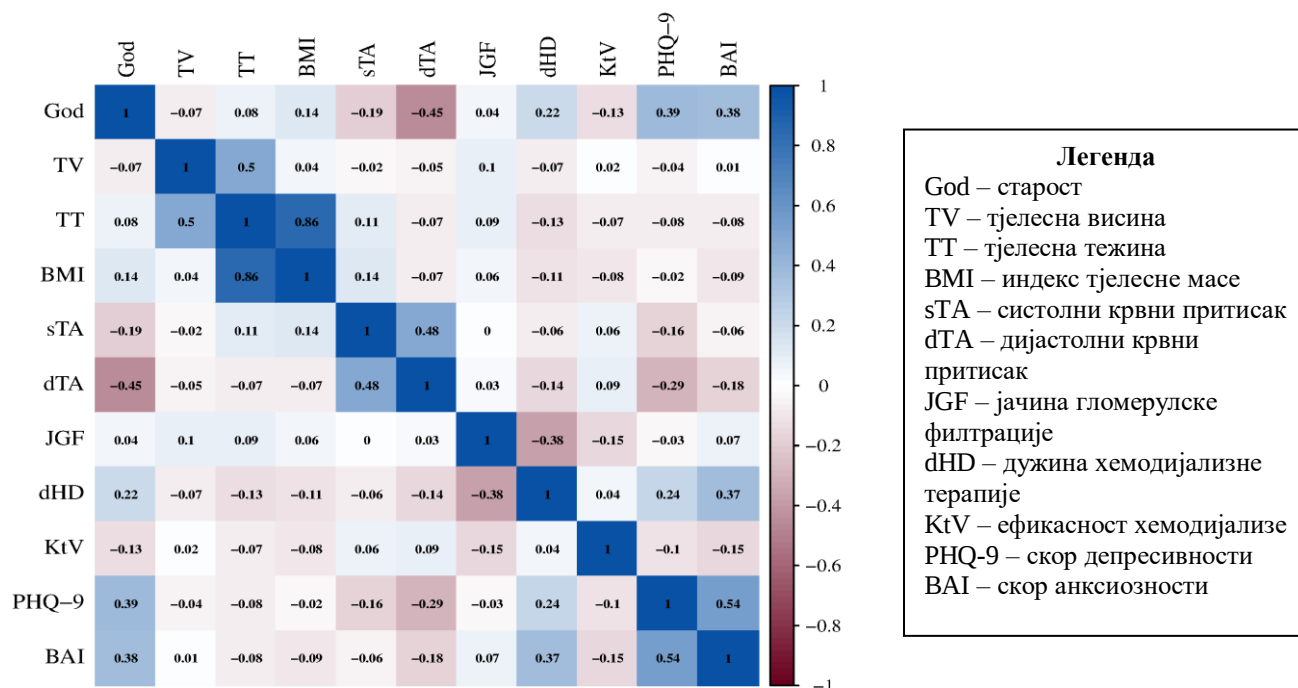
Након анализе разлика у вриједностима одабраних параметара између три групе испитаника, истраживана је потенцијална повезаност тј. корелација независних варијабли са присуством симптома депресивности и анксиозности у студијској популацији.

За почетак је испитиван однос демографских и клиничких карактеристика испитаника са степеном заступљености психопатолошких симптома, појединачно у свакој од три студијске групе.

4.10.1. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе

Посматрано са аспекта полне дистрибуције у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе нису показане статистички значајне разлике у средњим вриједностима PHQ-9 скорa између особа мушког и женског пола ($10,51 \pm 5,11$ код мушкараца и $10,31 \pm 5,15$ код жена) (*Independent samples T* тест, $p = 0,854$), нити статистички значајне разлике у средњим вриједностима BAI скорa између особа мушког и женског пола ($29,77 \pm 7,39$ код мушкараца и $29,72 \pm 8,97$ код жена) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,628$). Слично, нису показане значајне разлике у средњим вриједностима PHQ-9 скорa у односу на конзумирање цигарета ($11,18 \pm 5,01$ пушача и $9,98 \pm 5,14$ код непушача) (*Independent samples T* тест, $p = 0,289$). Међутим, показано је да конзумирање цигарета значајно повећава степен исказане анксиозности у смислу већег BAI скорa ($32,09 \pm 8,48$ код пушача и $28,41 \pm 7,61$ код непушача) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,013$). У односу на коморбидитете, показано је да нема значајнијих разлика у PHQ-9 скору зависно од одсуства/присуства коморбидитета ($11,84 \pm 4,65$ код пацијената са коморбидитетима и $10,02 \pm 5,17$ код пацијената без коморбидитета) (*Independent samples T* тест, $p = 0,171$), али је зато утврђен значајан утицај присуства коморбидитета на вриједности BAI скорa ($30,53 \pm 7,99$ код пацијената са коморбидитетима и $26,89 \pm 7,99$ код пацијената без коморбидитета) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,017$). Повезаност других демографских и клиничких параметара са симптомима депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе приказани су графички (Фигура 15).

Утврђено је да старост статистички значајно корелира са PHQ-9 скором, и то тако да са годинама живота расте степен исказане депресивности (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,370$, $p = 0,046$). Иако такође позитивна, корелација старости и присуства симптома анксиозности није се показала статистички значајном ($p = 0,876$). Показано је да индекс тјелесне масе ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,847$, $r_{\text{BAI}} = 0,409$), вриједности систолног ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,251$, $r_{\text{BAI}} = 0,928$), дијастолног притиска ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,382$, $r_{\text{BAI}} = 0,217$), јачина гломерулске филтрације ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,794$, $r_{\text{BAI}} = 0,516$) и ефикасност хемодијализе ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,354$, $r_{\text{BAI}} = 0,152$) негативно корелирају са степеном присуства симптома депресивности и анксиозности (мање вриједности независних параметара одговарају израженијој симптоматологији депресивности и анксиозности), односно да дужина примјене хемодијализних терапија ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,498$, $r_{\text{BAI}} = 0,853$) позитивно корелира са степеном присуства симптома депресивности и анксиозности, али ове реалције нису достигле праг статистичке значајности. Вриједности појединих коефицијената корелације видјети са приложеног корелограма.



Фигура 15. Графички приказ корелације демографских и клиничких параметара са PHQ-9 и BAI скором код пацијената на хроничном програму хемодијализи

4.10.2. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативној терапији

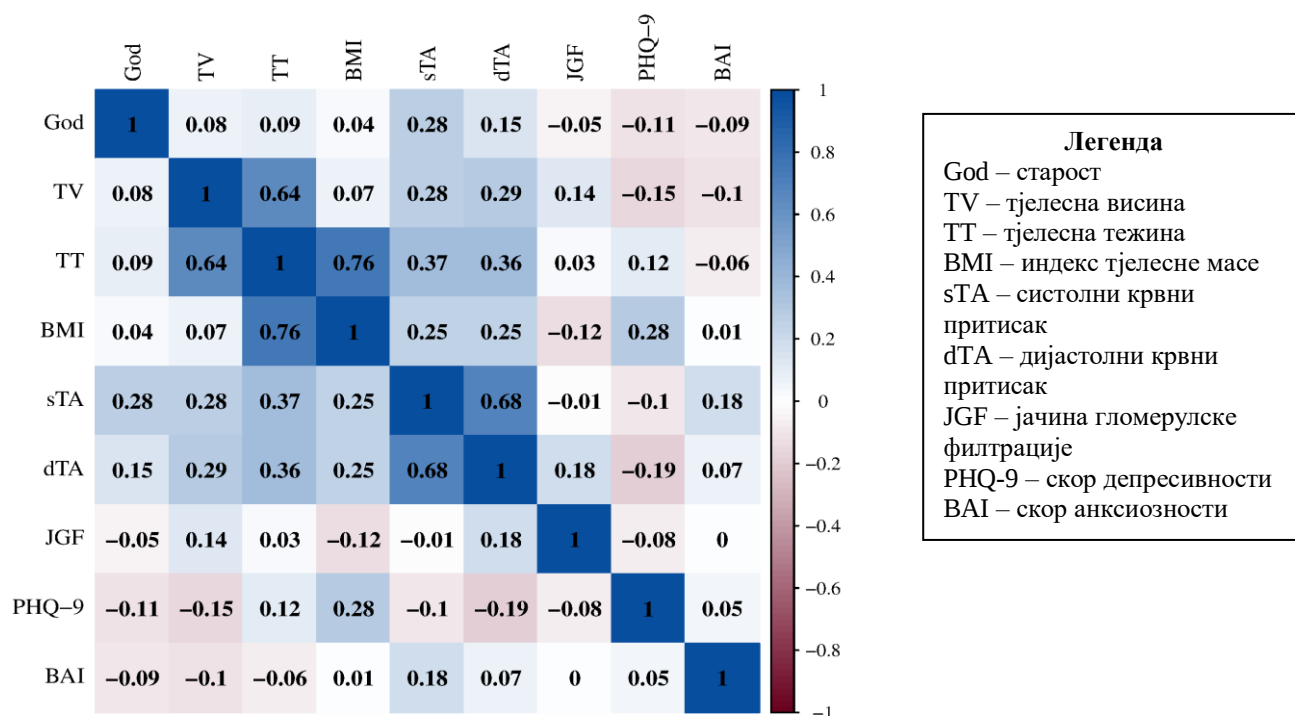
Посматрано у односу на пол нису показане статистички значајне разлике у средњим вриједностима PHQ-9 скорa између особа мушког и женског пола ($7,05 \pm 2,32$ код мушкараца и $7,16 \pm 2,76$ код жена) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,865$), нити статистички значајне разлике у средњим вриједностима BAI скорa између особа мушког и женског пола ($25,44 \pm 6,42$ код мушкараца и $25,82 \pm 5,89$ код жена) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,679$) у групи пацијената на конзервативном третману.

Када је у питању конзумирање цигарета утврђена је значајна разлика у средњим вриједностима PHQ-9 скорa између пушача и непушача ($6,03 \pm 2,01$ код пушача и $7,82 \pm 2,63$ код непушача) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,001$), што није био случај са BAI скором ($24,35 \pm 4,40$ код пушача и $26,49 \pm 6,94$ код непушача) (*Independent samples T* тест, $p = 0,086$). У односу на коморбидитете, показано је да нема значајнијих разлика у PHQ-9 скору зависно од одсуства/присуства коморбидитета ($7,52 \pm 2,67$ код пацијената са коморбидитетима и $6,76 \pm 2,42$ код пацијената без коморбидитета) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,261$), нити у вриједностима BAI скорa ($26 \pm 6,26$ код пацијената са коморбидитетима и $25,18 \pm 5,98$ код пацијената без коморбидитета) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,629$).

Повезаност других демографских и клиничких параметара са симптомима депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативној терапији приказани су графички (Фигура 16).

Примјеном корелационог теста утврђена је значајна позитивна повезаност индекса тјелесне масе са присуством симптома депресивности (*Bivariate correlation* тест $r = 0,310$, $p = 0,001$). Остале релације нису достигле праг статистичке значајности.

Забележене су: директна, позитивна повезаност индекса тјелесне масе ($p = 0,941$), вриједности систолног ($p = 0,092$) и дијастолног притиска ($p = 0,521$) са присуством симптома анксиозности (што одговара чињеници да велики проценат пацијената из ове групе има шећерну болест), као и индиректна повезаност јачине гломерулске филтрације са присуством симптома и депресивности ($p = 0,470$) и анксиозности ($p = 0,470$) (мање вриједности ЈГФ одговарају израженијој психопатолошкој симптоматологији и обратно). Вриједности појединих коефицијената корелације приказани су на горњем корелограму.

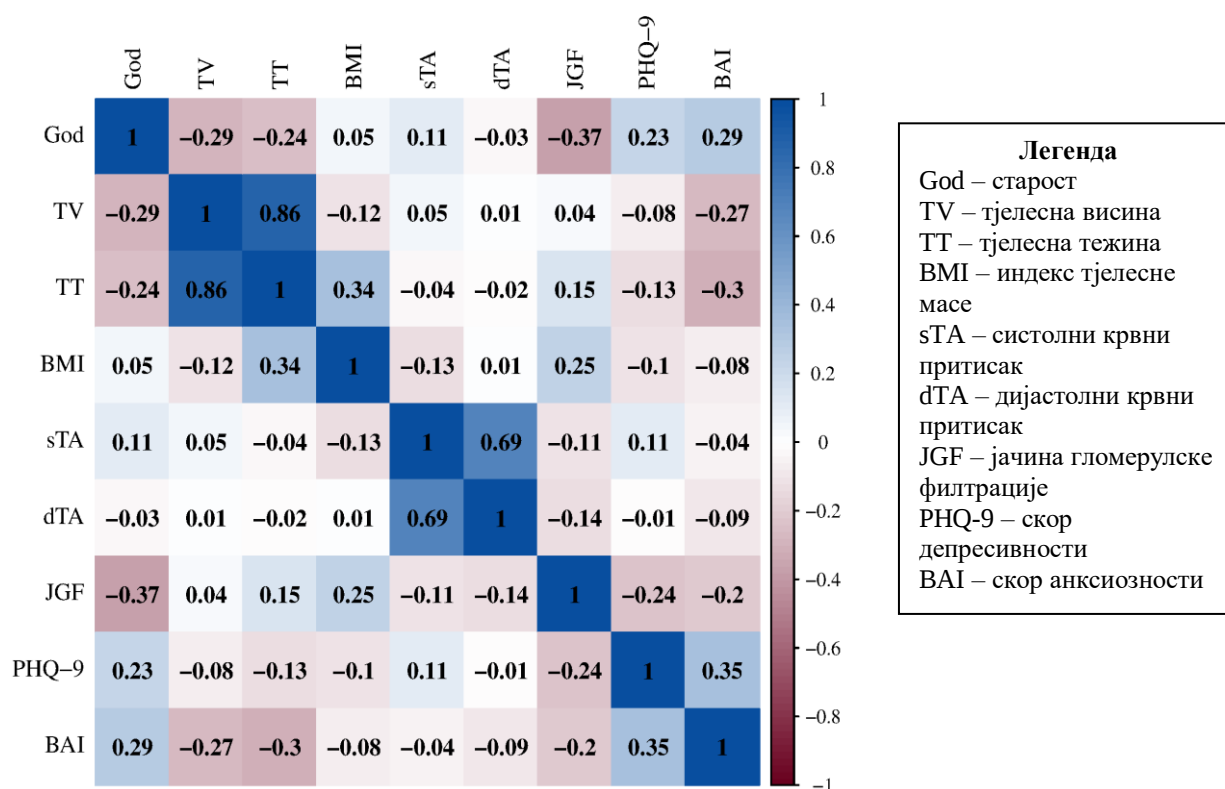


Фигура 16. Графички приказ корелације демографских и клиничких параметара са PHQ-9 и BAI скором код пацијената на конзервативној терапији

4.10.3. Анализа повезаности демографских и клиничких карактеристика са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника

Када је ријеч о здравим испитаницима нису показане статистички значајне разлике у средњим вриједностима PHQ-9 скорa између особа мушког и женског пола ($2,47 \pm 1,47$ код мушкараца и $2,41 \pm 1,39$ код жена) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,835$), нити статистички значајне разлике у средњим вриједностима BAI скорa између особа мушког и женског пола ($4,35 \pm 1,89$ код мушкараца и $4,96 \pm 2,05$ код жена) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,159$). Такође, искључен је статистички значајан утицај конзумирања цигарета на PHQ-9 скор ($2,5 \pm 1,25$ код пушача и $2,41 \pm 1,52$ код непушача) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,951$) и BAI скор ($4,72 \pm 1,96$ код пушача и $4,66 \pm 2,02$ код непушача) (*Mann Whitney* тест, $p = 0,912$) код здравих испитаника. Повезаност других демографских и клиничких параметара са симптомима депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативној терапији приказани су графички (Фигура 17).

Применом корелационе анализе утврђена је статистички значајна позитивна повезаност старости испитаника (*Bivariate correlation* тест $r = 0,292$, $p = 0,040$) као и значајна негативна повезаност тјелесне тежине испитаника (*Bivariate correlation* тест $r = -0,302$, $p = 0,033$) са присуством симптома анксиозности. Остале релације нису достигле праг статистичке значајности. Било како, забиљежен је позитиван утицај вредности систолног крвног притиска на присуство симптома депресивности ($p = 0,440$), односно индиректан утицај индекса тјелесне масе ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,488$, $r_{\text{BAI}} = 0,599$), вриједности дијастолног крвног притиска ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,961$, $r_{\text{BAI}} = 0,540$) и јачине гломерулске филтрације ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,098$, $r_{\text{BAI}} = 0,158$) на присуство симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника.



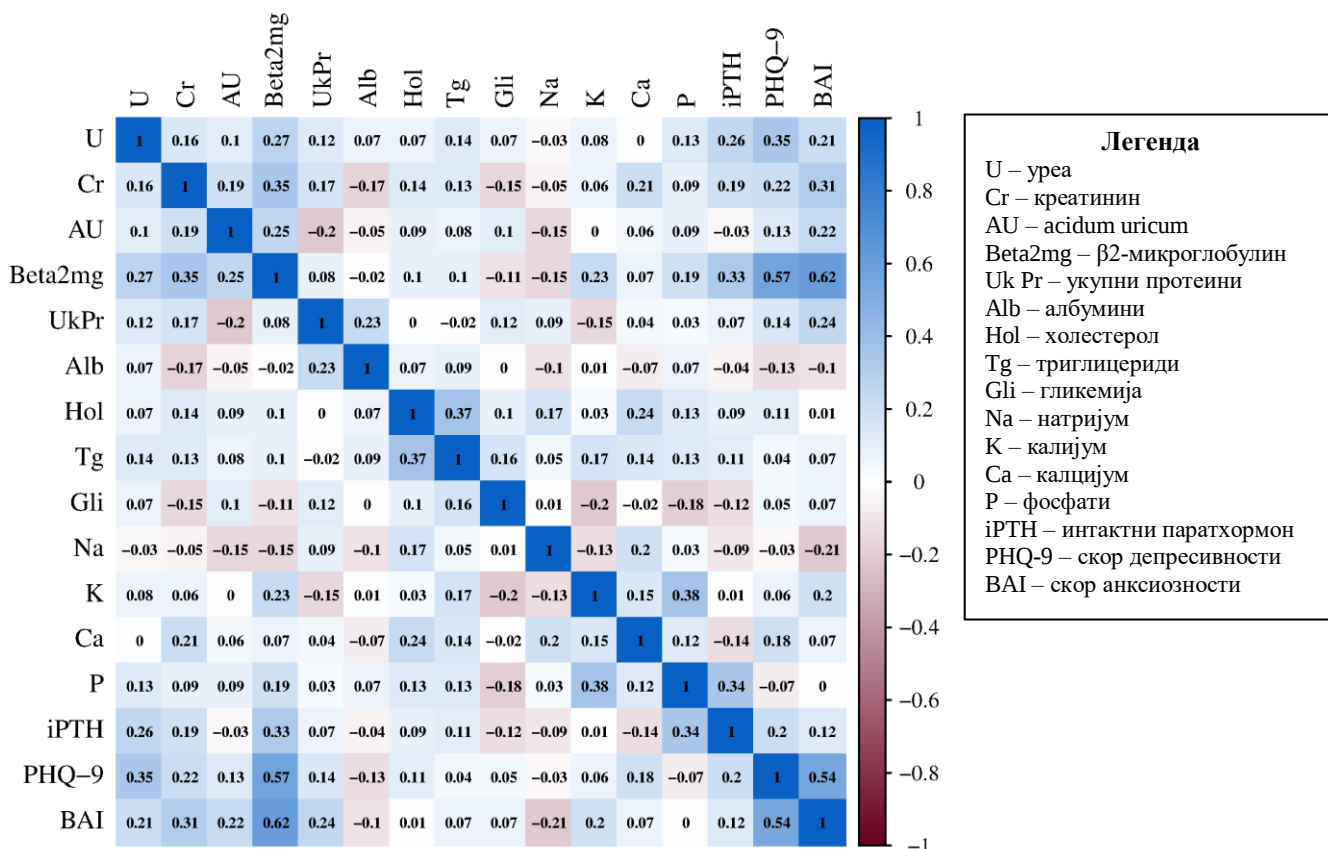
Фигура 17. Графички приказ корелације демографских и клиничких параметара са PHQ-9 и BAI скором код здравих испитаника

4.11. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације

4.11.1. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе

Након иницијалне процјене односа демографских и клиничких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности, одрађена је анализа корелације вриједности одабраних биохемијских параметара (урее, креатинина, мокраћне

кисјелине, β 2-микроглобулина, укупних протеина, албумина, холестерола, триглицерида, глукозе, електролита, интактног паратхормона) са RHQ-9 и BAI скором, и то најприје у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе. Резултати добијени корелационом анализом приказани су графички (Фигура 18).



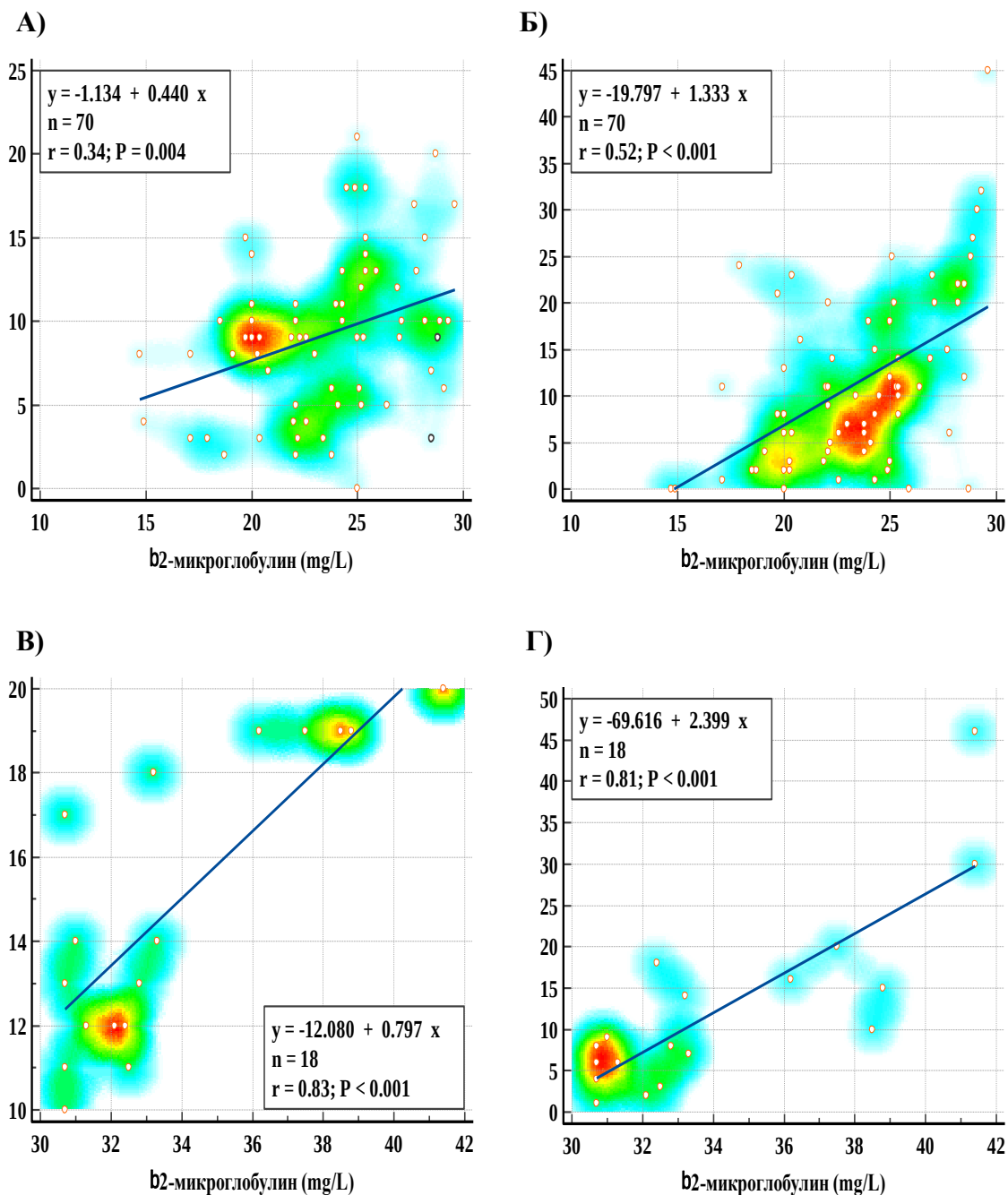
Фигура 18. Графички приказ корелације биохемијских параметара са RHQ-9 и BAI скором код пацијената на хемодијализи

Утврђена је статистички значајна позитивна корелација концентрације уреје ($r = 0,348$, $p = 0,001$), креатинина ($r = 0,217$, $p = 0,042$) и β 2-микроглобулина ($r = 0,568$, $p < 0,001$) са присуством симптома депресивности. Слично, концентрација уреје ($r = 0,209$, $p = 0,050$), креатинина ($r = 0,308$, $p = 0,003$), β 2-микроглобулина ($r = 0,463$, $p < 0,001$) и укупних протеина ($r = 0,242$, $p = 0,023$) позитивно су корелирале са симптомима анксиозности. Однос концентрације натријума у серуму и BAI индекса био је индиректног/негативног карактера ($r = -0,212$, $p = 0,047$). Остале корелације нису достигле праг статистичке значајности: мокраћна кисјелина ($r_{RHQ-9} = 0,627$, $r_{BAI} = 0,986$), албумини ($r_{RHQ-9} = 0,233$, $r_{BAI} = 0,349$), холестерол ($r_{RHQ-9} = 0,307$, $r_{BAI} = 0,918$), триглицериди ($r_{RHQ-9} = 0,694$, $r_{BAI} = 0,546$), глукоза ($r_{RHQ-9} = 0,673$, $r_{BAI} = 0,533$), калијум ($r_{RHQ-9} = 0,548$, $r_{BAI} = 0,062$), калцијум ($r_{RHQ-9} = 0,091$, $r_{BAI} = 0,529$), фосфати ($r_{RHQ-9} = 0,542$, $r_{BAI} = 0,995$), паратхормон ($r_{RHQ-9} = 0,750$, $r_{BAI} = 0,763$).

С обзиром да су пацијенти на хемодијализи накнадно подијељени у двије подгрупе, у односу на концентрацију β 2-микроглобулина, анализиран је однос концентрације овог протеина са са RHQ-9 и BAI скором. У обје подгрупе пацијената потврђена је позитивна

корелација β_2 -микроглобулина са присуством симптома депресивности ($\beta_2 \leq 30\text{mg/L}$: $r = 0,343$, $p = 0,004$; $\beta_2 > 30\text{mg/L}$: $r = 0,830$, $p < 0,001$) и анксиозности ($\beta_2 \leq 30\text{mg}$: $r = 0,520$; $p < 0,001$; ; $\beta_2 > 30\text{mg/L}$: $r = 0,810$, $p < 0,001$) (Фигура 19).

На основу вриједности корелационих коефицијента може се приметити јачи степен повезаности концентрације β_2 -микроглобулина са симптомима депресивности и анксиозности у подгрупи пацијената са $\beta_2 > 30\text{mg/L}$.

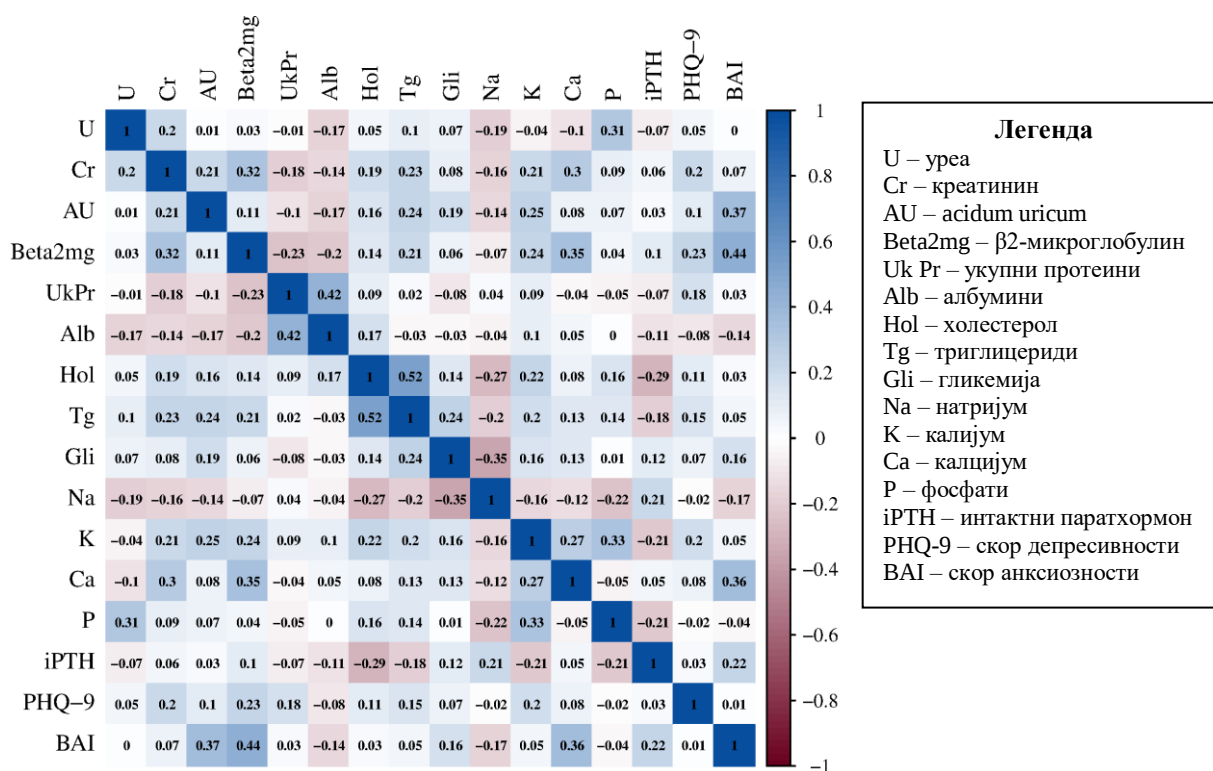


Фигура 19. Корелација концентрације β_2 -микроглобулина са PHQ-9 и VAI скором двије подгрупе пацијената на програму хемодијализе: $\beta_2 \leq 30\text{mg}$ (А и Б) и $\beta_2 > 30\text{mg/L}$

4.11.2. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности пацијената на конзервативном третману

У групи пацијената на конзервативном третману анализом односа концентрације биохемијских параметара и појаве психопатолошке симптоматологије утврђена је статистички значајна корелација концентрације мокраћне кисјелине ($r = 0,373$, $p < 0,001$), $\beta 2$ -микроглобулина ($r = 0,440$, $p < 0,001$), калцијума ($r = 0,363$, $p = 0,001$) и паратхормона ($r = 0,223$, $p = 0,040$) са присуством симптома анксиозности тј. ВАИ скором. Такође, концентрација $\beta 2$ -микроглобулина значајно корелира са присуством симптома депресивности тј. PHQ-9 скором ($r = 0,227$, $p = 0,037$) (Фигура 20).

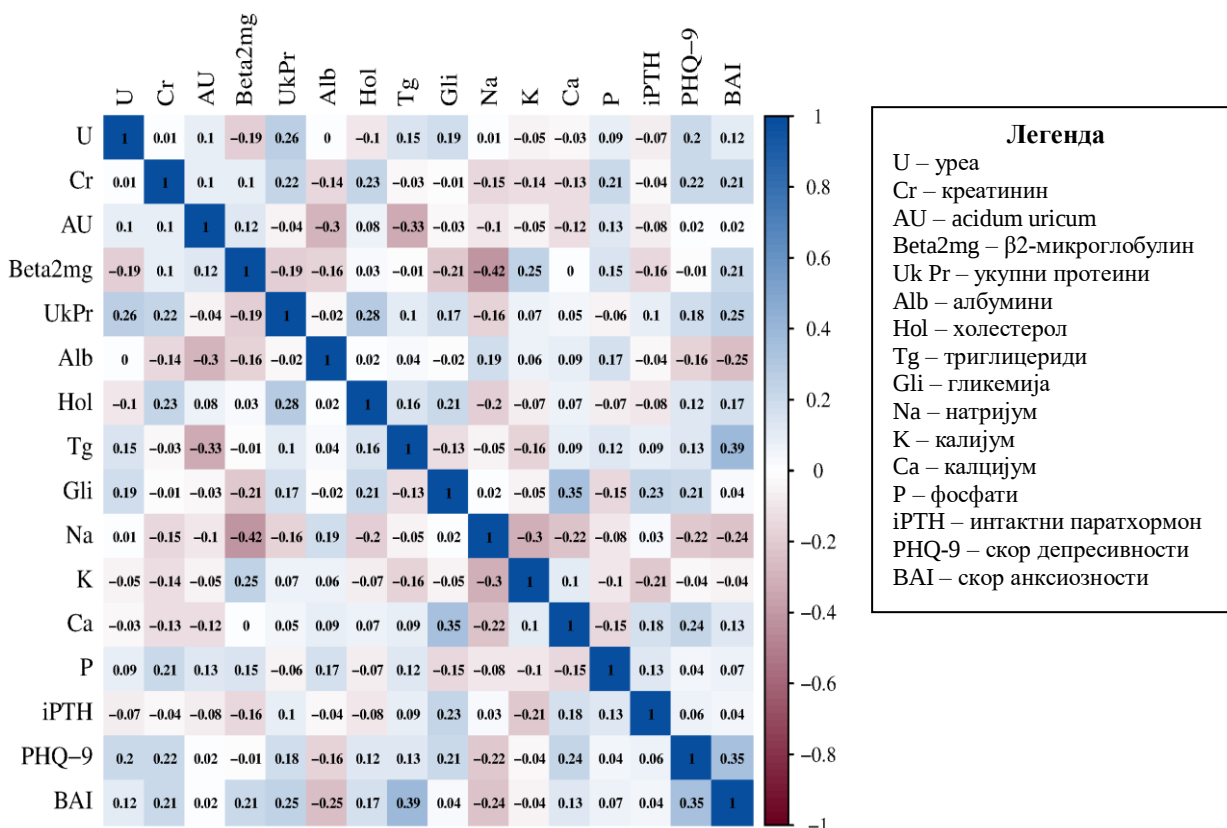
Остале корелације нису се показале статистички значајним: уреа ($r_{PHQ-9} = 0,670$, $r_{BAI} = 0,982$), креатинин ($r_{PHQ-9} = 0,062$, $r_{BAI} = 0,530$), протеини ($r_{PHQ-9} = 0,105$, $r_{BAI} = 0,804$), албумини ($r_{PHQ-9} = 0,446$, $r_{BAI} = 0,201$), холестерол ($r_{PHQ-9} = 0,323$, $r_{BAI} = 0,754$), триглицериди ($r_{PHQ-9} = 0,174$, $r_{BAI} = 0,653$), гликемија ($r_{PHQ-9} = 0,545$, $r_{BAI} = 0,143$), натријум ($r_{PHQ-9} = 0,866$, $r_{BAI} = 0,126$), калијум ($r_{PHQ-9} = 0,070$, $r_{BAI} = 0,680$), фосфати ($r_{PHQ-9} = 0,867$, $r_{BAI} = 0,724$).



Фигура 20. Графички приказ корелације биохемијских параметара са PHQ-9 и ВАИ скором код пацијената на конзервативном третману

4.11.3. Анализа повезаности биохемијских параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника

Тестирањем односа одабраних биохемијских параметара и присуства симптома депресивности и анксиозности у групи здравих испитаника није показана статистички значајна корелација, сем позитивне корелације концентрације триглицерида и ВАИ скорa (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,390$, $p = 0,005$). Остале вриједности одговарајућих корелационих коефицијената приказане су на Фигури 21.



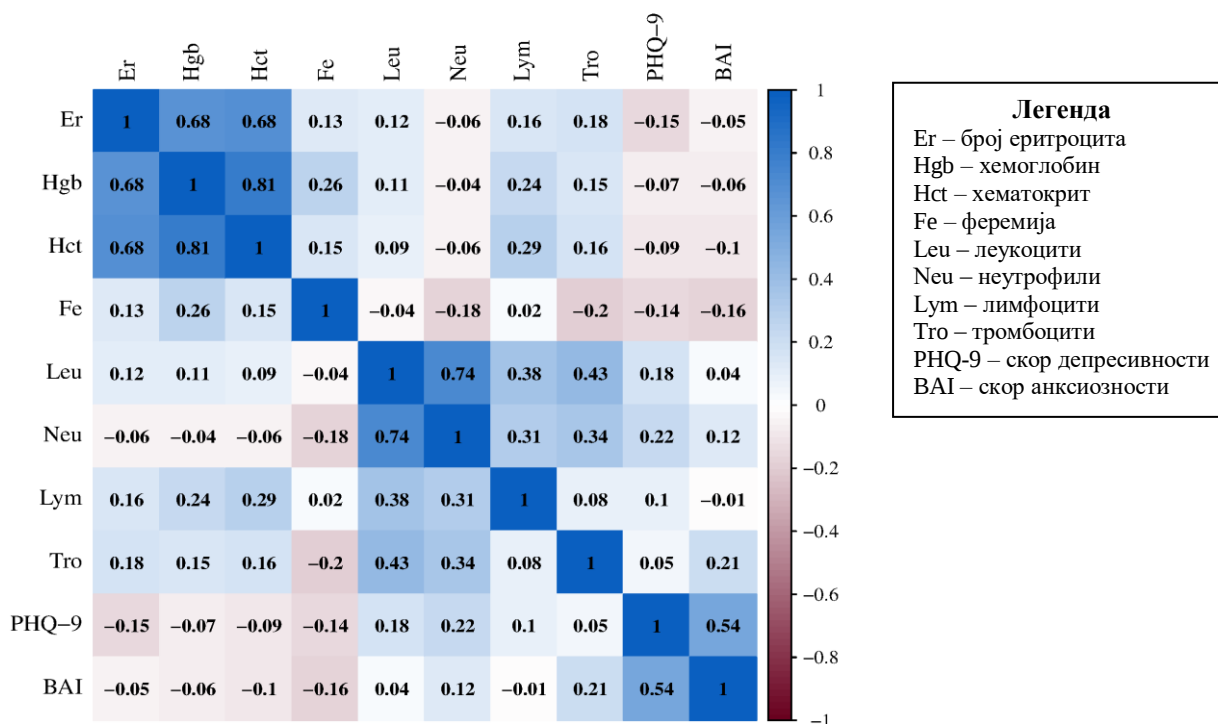
Фигура 21. Графички приказ корелације биохемијских параметара са PHQ-9 и ВАИ скором код здравих испитаника

Појединачне сигнификантности за биохемијске параметре добијене примјеном корелационе анализе код здравих испитаника биле су следеће: уреа ($r_{PHQ-9} = 0,156$, $r_{BAI} = 0,424$), креатинин ($r_{PHQ-9} = 0,129$, $r_{BAI} = 0,147$), мокраћна кисјелина ($r_{PHQ-9} = 0,900$, $r_{BAI} = 0,913$), β_2 -микроглобулин ($r_{PHQ-9} = 0,187$, $r_{BAI} = 0,346$), протеини ($r_{PHQ-9} = 0,210$, $r_{BAI} = 0,0085$), албумини ($r_{PHQ-9} = 0,314$, $r_{BAI} = 0,101$), холестерол ($r_{PHQ-9} = 0,393$, $r_{BAI} = 0,226$), триглицериди ($r_{PHQ-9} = 0,362$), гликемија ($r_{PHQ-9} = 0,136$, $r_{BAI} = 0,784$), натријум ($r_{PHQ-9} = 0,133$, $r_{BAI} = 0,096$), калијум ($r_{PHQ-9} = 0,786$, $r_{BAI} = 0,771$), калцијум ($r_{PHQ-9} = 0,098$, $r_{BAI} = 0,382$), фосфати ($r_{PHQ-9} = 0,771$, $r_{BAI} = 0,648$), и паратхормон ($r_{PHQ-9} = 0,673$, $r_{BAI} = 0,777$).

4.12. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације

4.12.1. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе

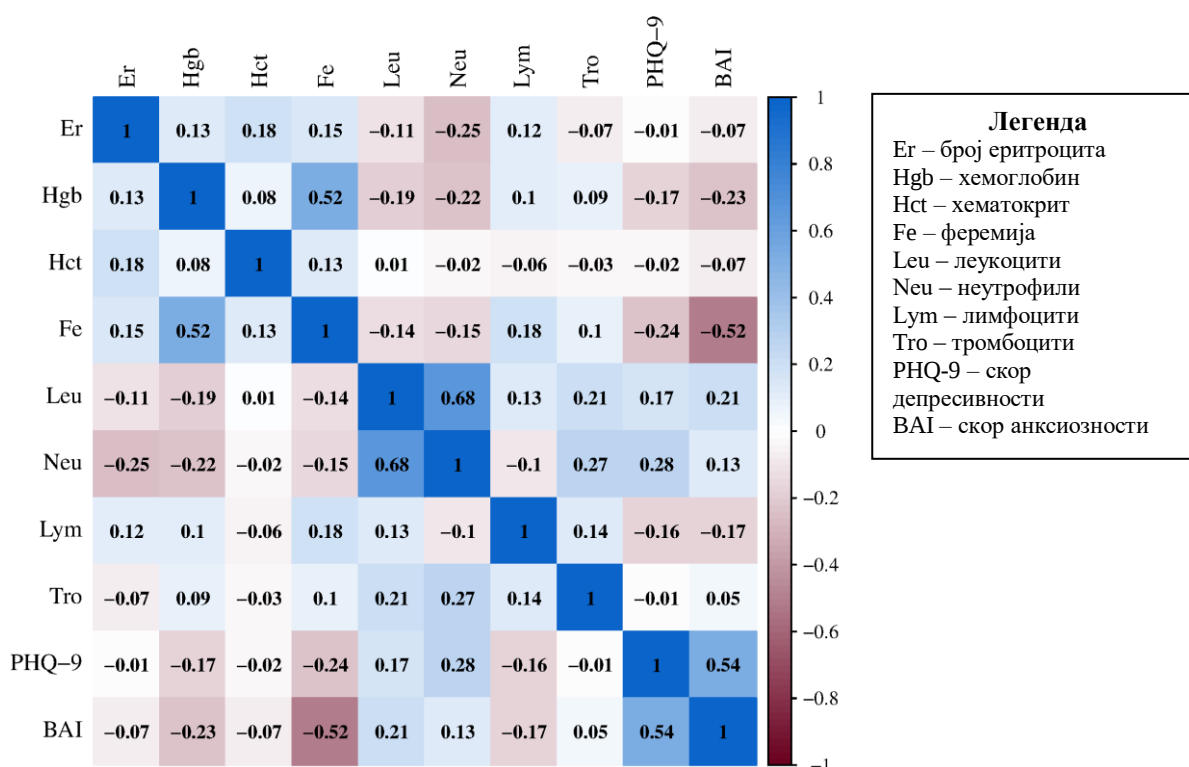
Анализом односа хематолошких параметара и присуства симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе утврђен је индиректан карактер односа броја еритроцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,907$, $r_{\text{BAI}} = 0,552$), концентрације хемоглобина ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,113$), вриједности хематокрита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,841$, $r_{\text{BAI}} = 0,501$) и серумског гвожђа са присуством симптома депресивности и анксиозности, односно директан карактер односа броја леукоцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,097$, $r_{\text{BAI}} = 0,730$), неутрофила ($r_{\text{BAI}} = 0,252$), лимфоцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,367$, $r_{\text{BAI}} = 0,959$) и тромбоцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,669$, $r_{\text{BAI}} = 0,053$) са присуством симптома депресивности и анксиозности. Статистички значајна корелација показана је за однос концентрације хемоглобина са BAI скором (*Bivariate correlation* тест, $r = -0,229$, $p = 0,035$), као и однос феремеије са вриједностима PHQ-9 (*Bivariate correlation* тест, $r = -0,239$, $p = 0,028$) и BAI (*Bivariate correlation* тест, $r = -0,516$, $p < 0,001$) скорa. Када је у питању бијела крвна лоза, показана је статистички значајна корелација броја неутрофилних леукоцита са PHQ-9 скором (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,222$, $p = 0,037$). Појединачне вриједности корелационих коефицијената приказане су на Фигури 22.



Фигура 22. Графички приказ корелације хематолошких параметара са PHQ-9 и BAI скором код пацијената на хемодијализи

4.12.2. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативном третману

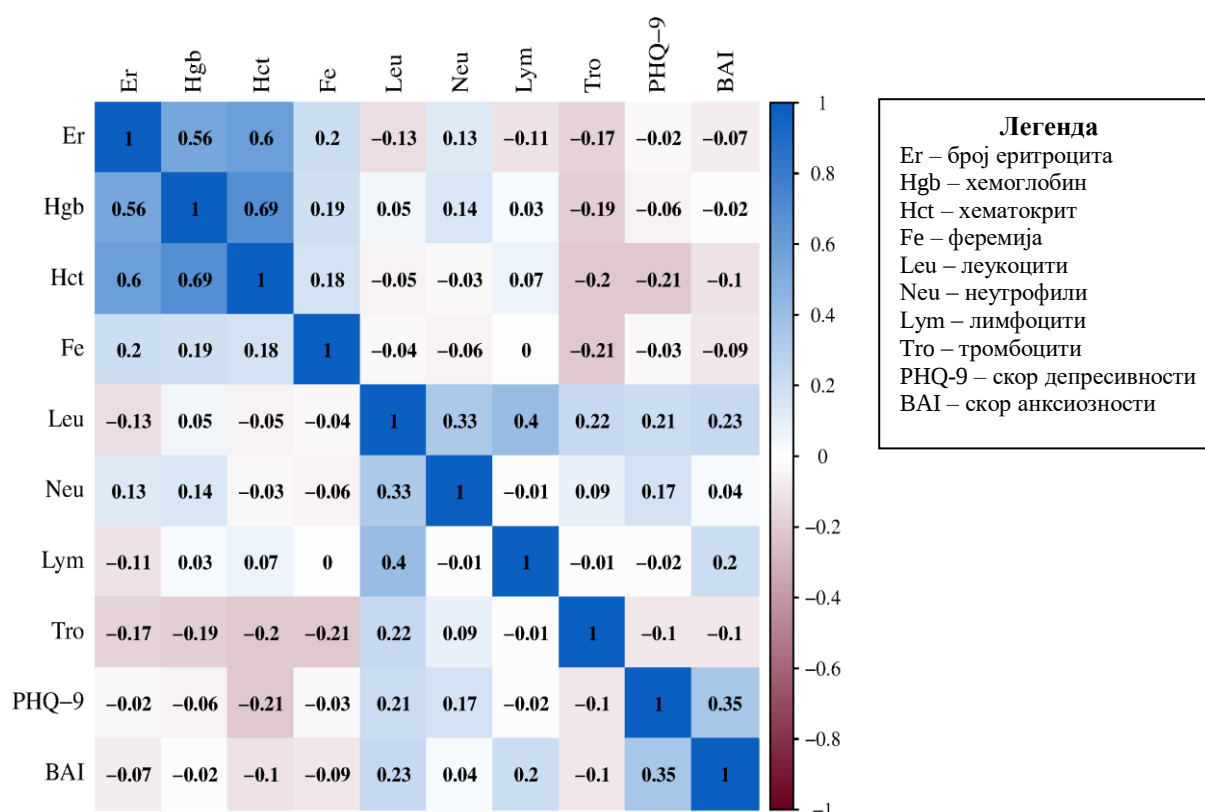
Слично као код пацијената на програму хемодијализе, и код пацијената на конзервативном третману (преддијализна група), утврђен је индиректан карактер односа броја еритроцита ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,173$, $r_{\text{BAI}} = 0,663$), концентрације хемоглобина ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,524$, $r_{\text{BAI}} = 0,552$), вриједности хематокрита ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,420$, $r_{\text{BAI}} = 0,355$) и серумског гвожђа ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,182$, $r_{\text{BAI}} = 0,128$) са RNQ-9 и BAI индексима, у смислу да лошији хематолошки статус доприноси већем степену депресивности и анксиозности. Није било статистички значајних корелација. Такође, број леукоцита ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,473$, $r_{\text{BAI}} = 0,296$), неутрофила ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,637$, $r_{\text{BAI}} = 0,155$), лимфоцита ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,248$, $r_{\text{BAI}} = 0,526$) и тромбоцита ($r_{\text{RNQ-9}} = 0,974$, $r_{\text{BAI}} = 0,892$) није показивао статистички значајне корелације са RNQ-9 и BAI индексима (Фигура 23).



Фигура 23. Графички приказ корелације хематолошких параметара са RNQ-9 и BAI скором код пацијената на конзервативном третману

4.12.3. Анализа повезаности хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника

У групи здравих испитаника није било статистички значајних корелација хематолошких параметара са присуством симптома депресивности и анксиозности: броја еритроцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,888$, $r_{\text{BAI}} = 0,605$), концентрације хемоглобина ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,701$, $r_{\text{BAI}} = 0,911$), вриједности хематокрита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,152$, $r_{\text{BAI}} = 0,480$) и серумског гвожђа ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,850$, $r_{\text{BAI}} = 0,512$), леукоцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,150$, $r_{\text{BAI}} = 0,101$), неутрофили ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,235$, $r_{\text{BAI}} = 0,802$), лимфоцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,892$, $r_{\text{BAI}} = 0,162$), и тромбоцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,511$, $r_{\text{BAI}} = 0,502$) (Фигура 24).



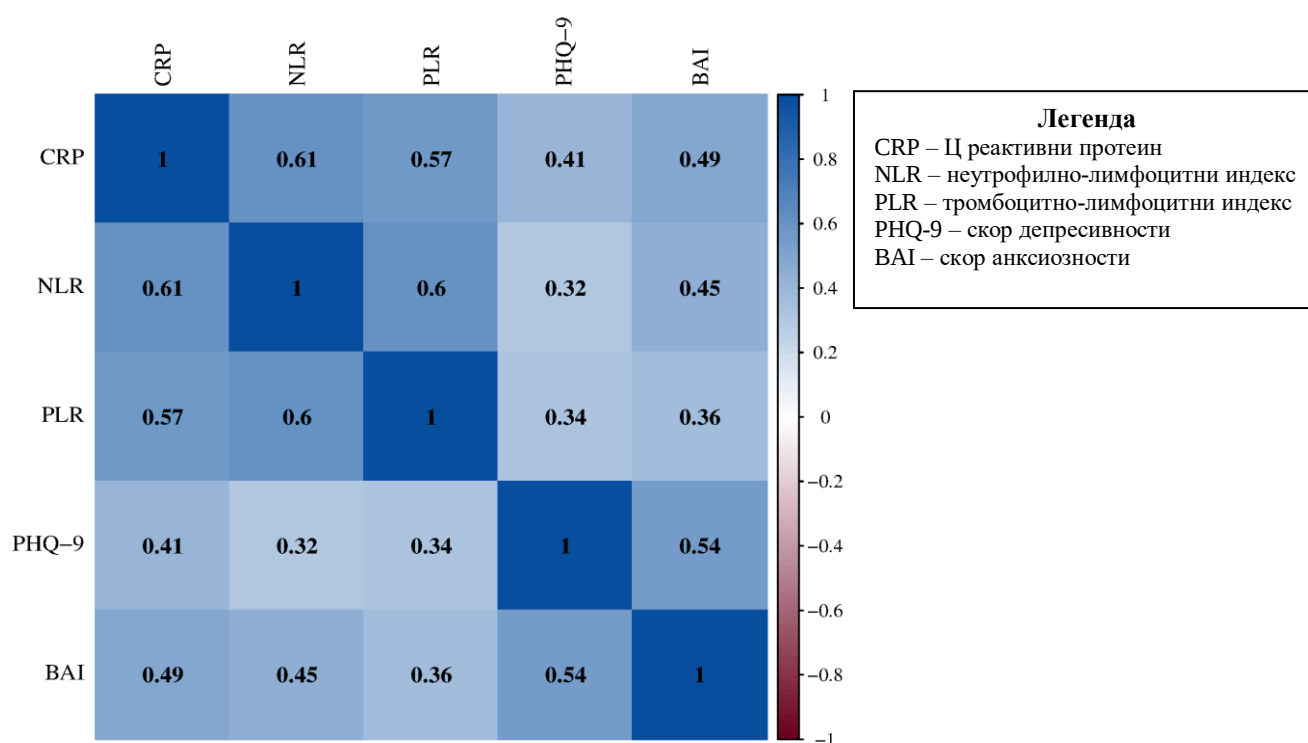
Фигура 24. Графички приказ корелације хематолошких параметара са PHQ-9 и BAI скором код здравих испитаника

4.13. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код студијске популације

Процјена односа параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности реализована је анализом корелације концентрације CRP, вриједности неутрофилно-лимфоцитног индекса (NLR) и тромбоцитно-лимфоцитног индекса (PLR) са PHQ-9 и BAI индексима код све три студијске групе.

4.13.1. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе

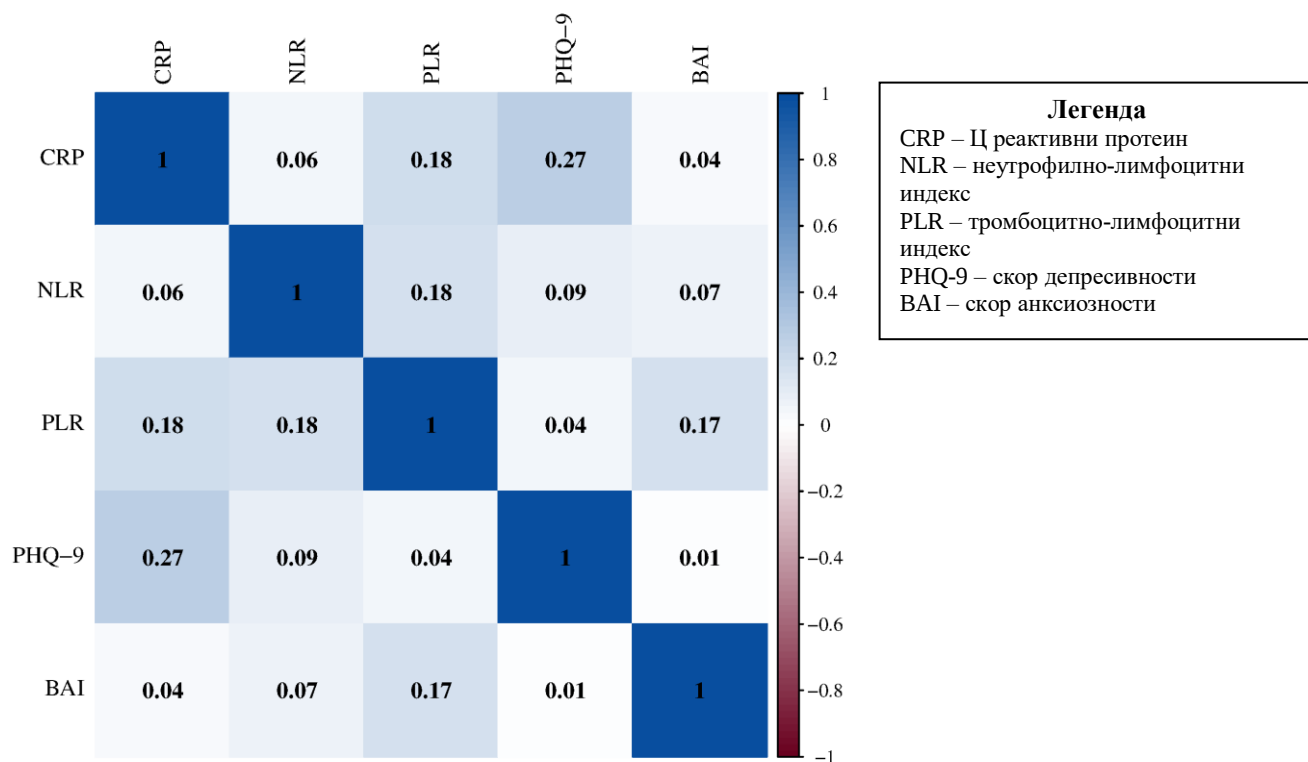
Статистичком обрадом прикупљених података утврђена је статистички значајна, позитивна корелација сва три параметра инфламације са присуством симптома депресивности: CRP (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,409$, $p < 0,001$), NLR (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,319$, $p = 0,002$) и PLR (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,339$, $p = 0,001$). Слично, степен инфламације позитивно је корелирао са присуством симптома анксиозности: CRP (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,493$, $p < 0,001$), NLR (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,455$, $p < 0,001$) и PLR (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,362$, $p = 0,001$) (Фигура 25).



Фигура 25. Графички приказ корелације параметара инфламације са PHQ-9 и BAI скором код пацијената на хемодијализи

4.13.2. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативном третману

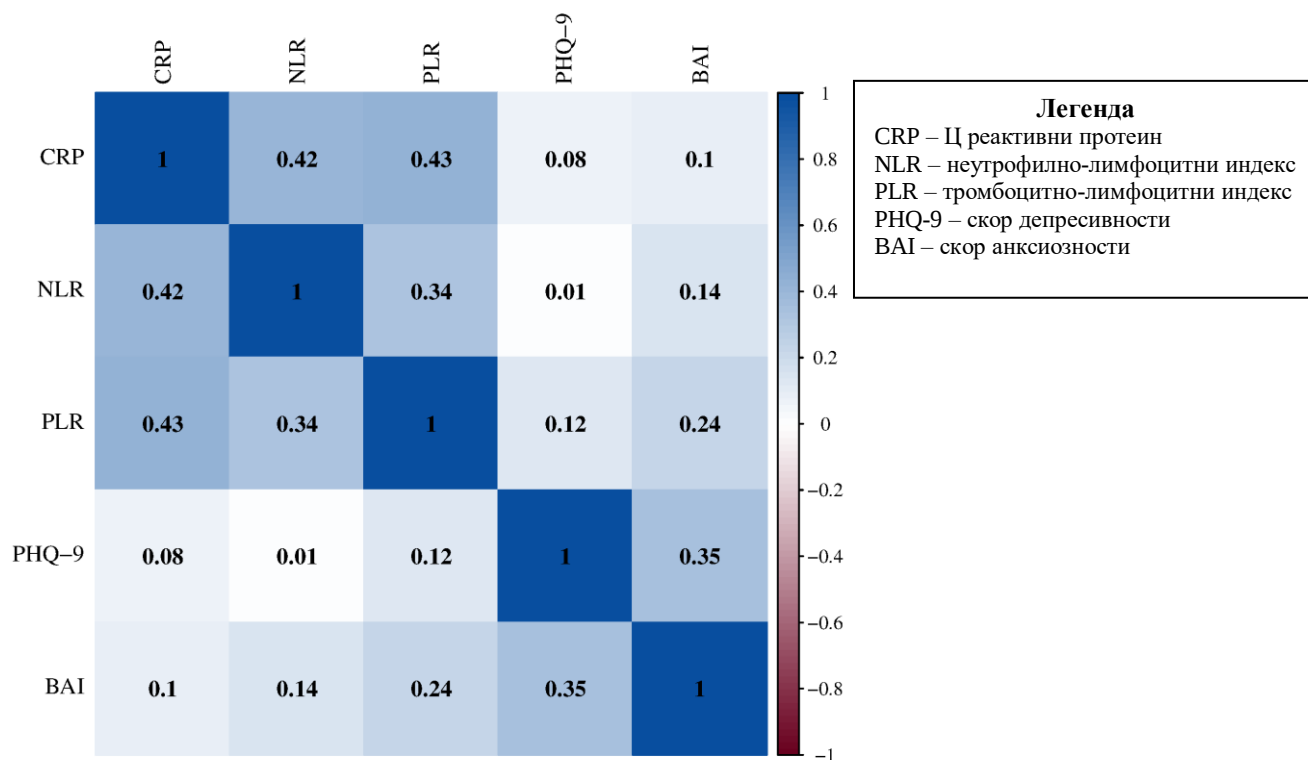
Иако позитивног карактера, корелације параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на конзервативном третману нису се показале статистички значајним: CRP ($p_{BAI} = 0,737$), NLR ($p_{PHQ-9} = 0,387$, $p_{BAI} = 0,528$) и PLR ($p_{PHQ-9} = 0,708$, $p_{BAI} = 0,129$). Изузетак је била концентрација CRP-а за коју је утврђена значајна повезаност са PHQ-9 скором (*Bivariate correlation* тест, $r = 0,271$, $p = 0,012$), тако да су веће концентрације одговарале израженијој симптоматологији депресивности (Фигура 26).



Фигура 26. Графички приказ корелације параметара инфламације са PHQ-9 и BAI скором код пацијената на конзервативном третману

4.13.3. Анализа повезаности параметара инфламације са присуством симптома депресивности и анксиозности код здравих испитаника

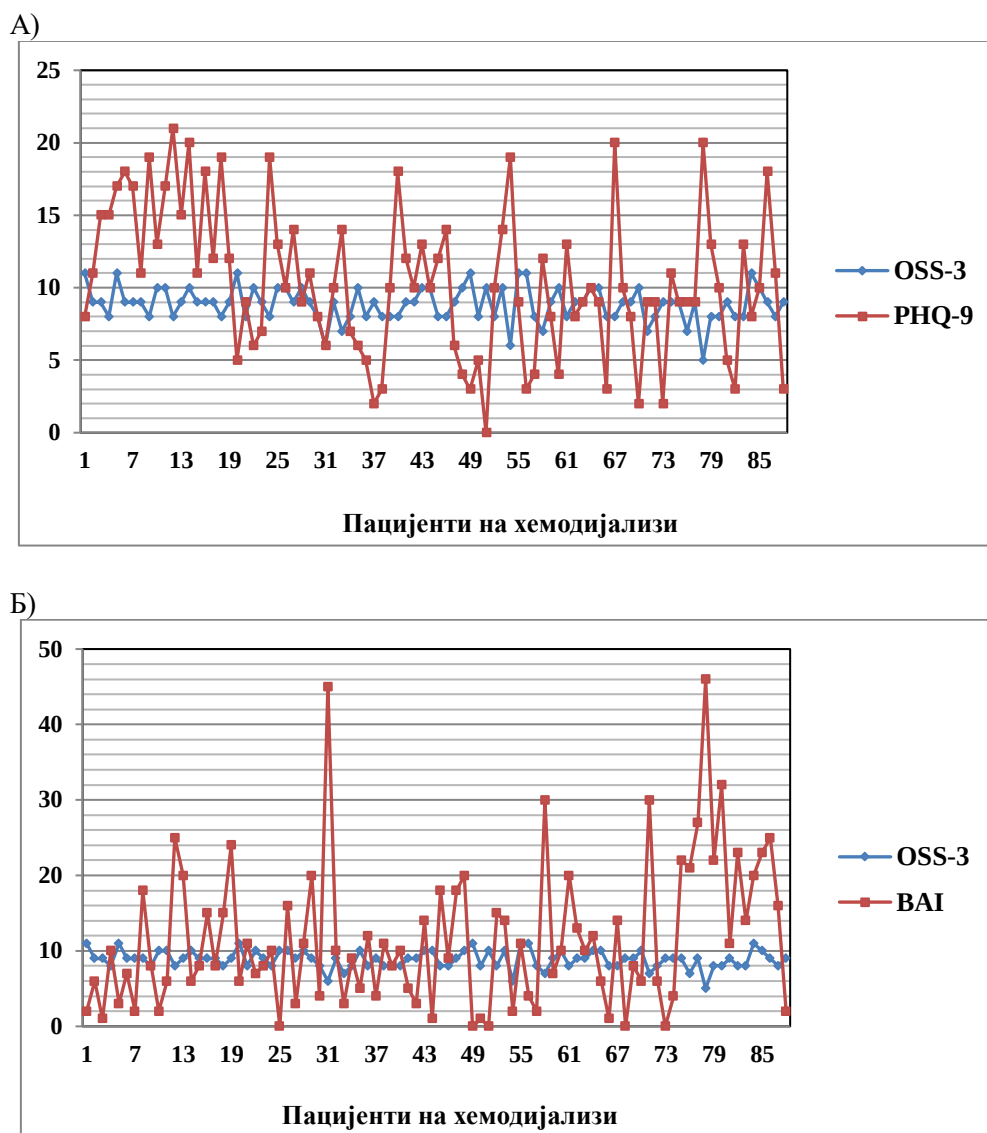
У групи здравих испитаника степен инфламације, процењен мјерењем концентрације CRP-а, као и праћењем вриједности индекса NLR и PLR, позитивно је корелирао са присуством симптома депресивности и анксиозности, али без статистички значајних односа: CRP ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,586$, $r_{\text{BAI}} = 0,508$), NLR ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,942$, $r_{\text{BAI}} = 0,322$) и PLR ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,399$, $r_{\text{BAI}} = 0,099$) (Фигура 27).



Фигура 27. Графички приказ корелације параметара инфламације са PHQ-9 и BAI скором код здравих испитаника

4.14. Анализа повезаности степена социјалне подршке са симптома депресивности и анксиозности код студијске популације

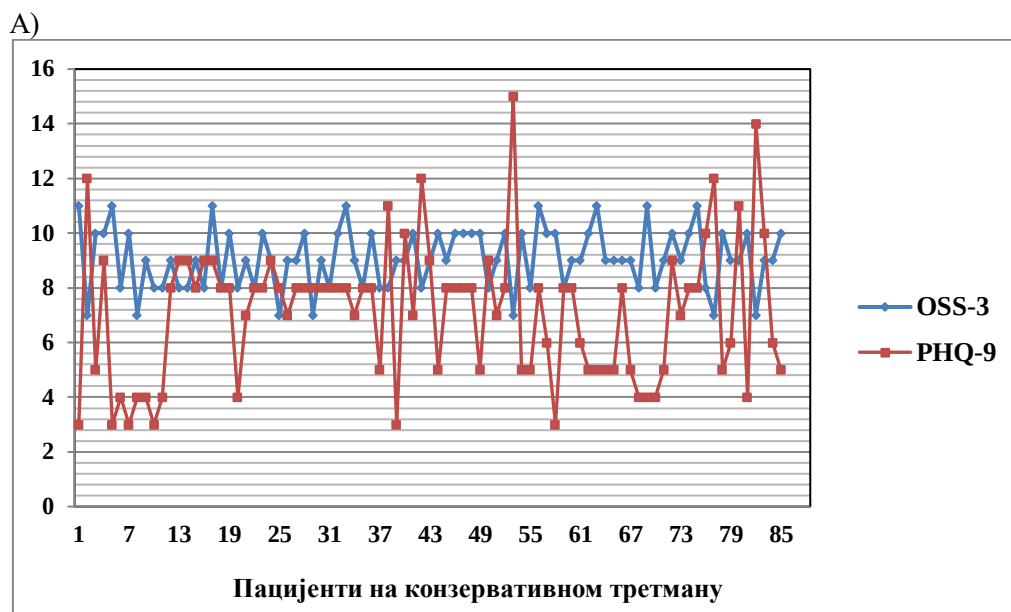
Полазећи од значаја социјалне евалуације и страха од негативне процјене пацијената на хемодијализи од стране других особа, анализиран је однос степена социјалне подршке (OSS-3 скор) са присуством симптома депресивности и анксиозности у читавој студијској популацији. Очекивано, указано је да мањи степен социјалне подршке одговара већем степену страха и нефункционалности појединца, у смислу присуства одговарајуће депресивне симптоматологије и анксиозности (Фигуре 28–30).



Фигура 28. Графички приказ корелације скова социјалне подршке са PHQ-9 (А) и BAI (Б) скором код пацијената на хемодијализи

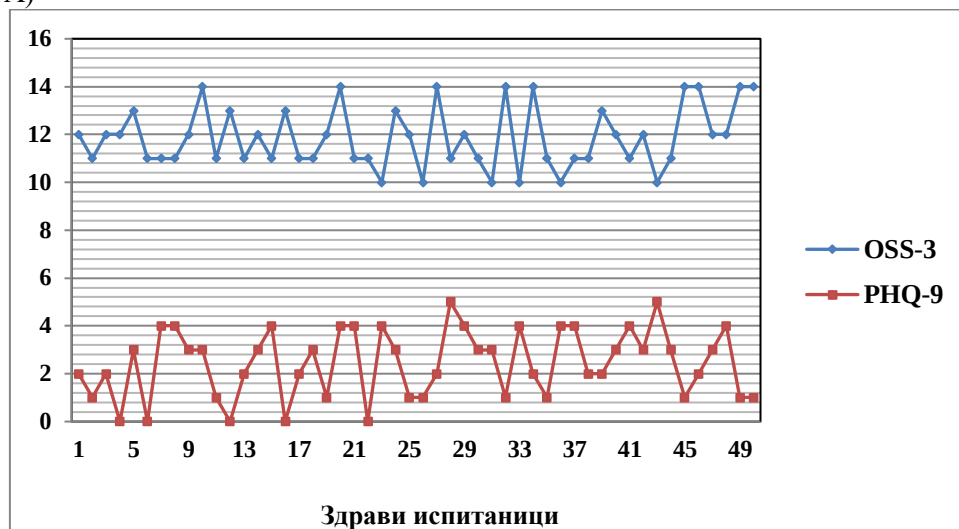
Утврђени су следећи корелациони односи степена социјалне подршке:

- ✓ Пацијенти на хроничном програму хемодијализе: $r_{\text{PHQ-9}} = -0,222$, $p_{\text{PHQ-9}} = 0,038$; $r_{\text{BAI}} = -0,311$, $p_{\text{BAI}} = 0,003$;
- ✓ Пацијенти на конзервативном третману: $r_{\text{PHQ-9}} = -0,249$, $p_{\text{PHQ-9}} = 0,021$; $r_{\text{BAI}} = -0,259$, $p_{\text{BAI}} = 0,017$;
- ✓ Здрави испитаници: $r_{\text{PHQ-9}} = -0,352$, $p_{\text{PHQ-9}} = 0,012$; $r_{\text{BAI}} = -0,367$, $p_{\text{BAI}} = 0,009$.

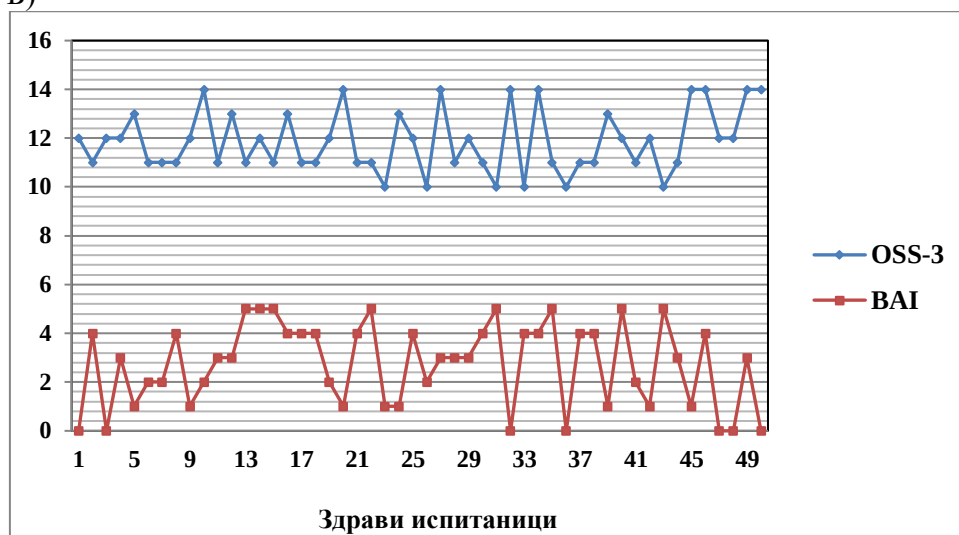


Фигура 29. Графички приказ корелације скова социјалне подршке са PHQ-9 (А) и BAI (Б) скором код пацијената на конзервативном третману

A)



Б)

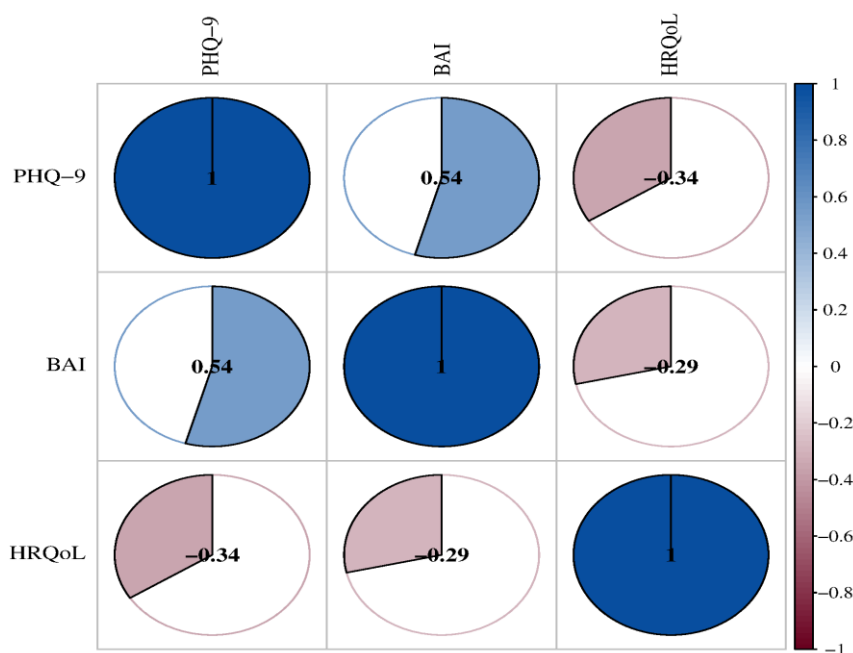


Фигура 30. Графички приказ корелације скова социјалне подршке са PHQ-9 (А) и BAI (Б) скором код здравих испитаника

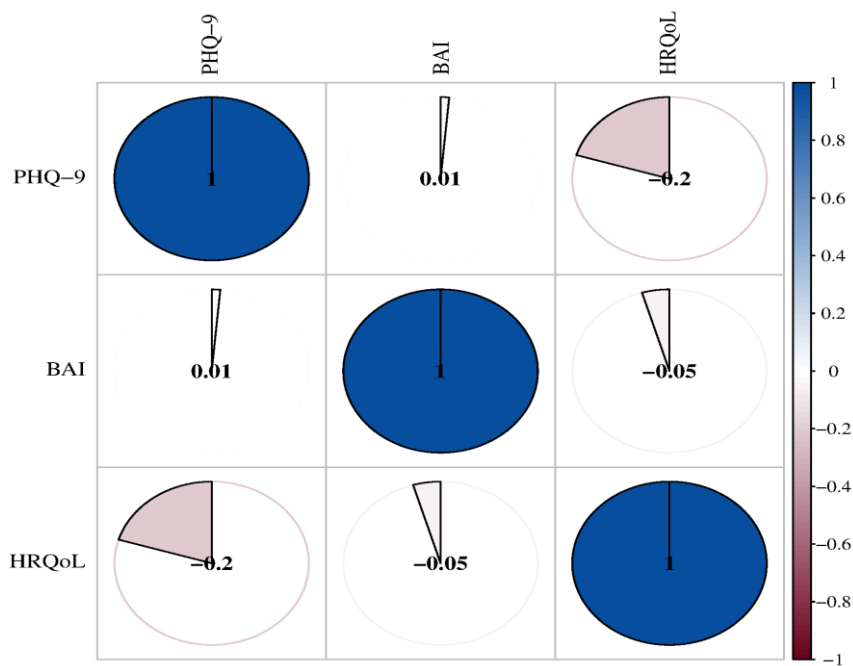
4.15. Анализа повезаности симптома депресивности и анксиозности са квалитетом живота код студијске популације

У складу са једним од циљева истраживања, по утврђивању разлика у заступљености психопатолошке симптоматологије међу појединим групама испитаника, анализирана је повезаност депресивности и анксиозности са квалитетом живота пацијената на хроничном програму хемодијализе, као и евентуалне разлике у повезаности депресивности и анксиозности са квалитетом живота групе пацијената на програму хемодијализе у односу на групу пацијената на конзервативном третману и групу здравих испитаника.

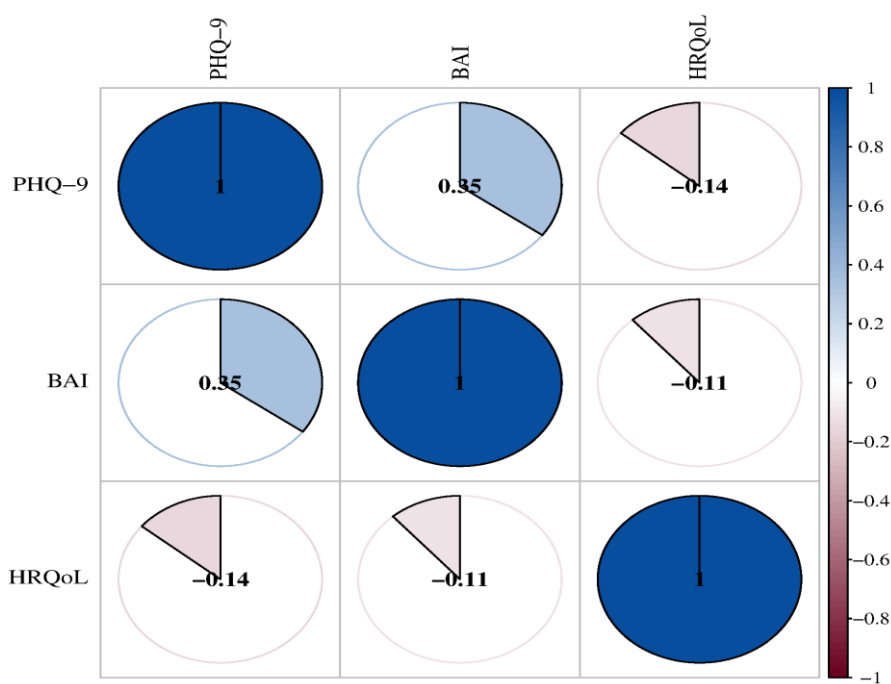
Показано је да је квалитет живота обрнуто пропорционалан степену заступљености симптома депресивности и анксиозности. Овај однос показао се статистички значајним код пацијената на хроничном програму хемодијализе ($r_{\text{PHQ-9}} = -0,340$, $p_{\text{PHQ-9}} = 0,001$; $r_{\text{BAI}} = -0,286$, $p_{\text{BAI}} = 0,007$) (Фигура 31). У групи пацијената на конзервативном третману ($r_{\text{PHQ-9}} = -0,203$, $p_{\text{PHQ-9}} = 0,062$; $r_{\text{BAI}} = -0,046$, $p_{\text{BAI}} = 0,679$) и групи здравих испитаника ($r_{\text{PHQ-9}} = -0,141$, $p_{\text{PHQ-9}} = 0,328$; $r_{\text{BAI}} = -0,119$, $p_{\text{BAI}} = 0,409$), корелациони односи квалитета живота са симптомима депресивности и анксиозности нису достигли праг статистичке значајности (Фигура 32–33).



Фигура 31. Графички приказ корелације PHQ-9 и BAI скова са квалитетом живота пацијената на хроничном програму хемодијализе



Фигура 32. Графички приказ корелације PHQ-9 и BAI скора са квалитетом живота пацијената на конзервативном третману



Фигура 32. Графички приказ корелације PHQ-9 и BAI скора са квалитетом живота здравих испитаника

С обзиром да је у групи пацијената на хроничном програму хемодијализе утврђен статистички значајан утицај психопатолошке симптоматологије на квалитет живота појединца, у даљем току истраживања анализирана је повезаност одређеног степена депресивности (од благе до тешке симптоматологије) односно анксиозности (од минималне до озбиљне) са квалитетом живота. Утврђена је статистички значајна корелација умјерено тешке депресивности, односно умјерене анксиозности на квалитет живота пацијената на програму хемодијализе (Табела 12).

Табела 12. Параметри корелације симптома депресивности и анксиозности са квалитетом живота код пацијената на хроничном програму хемодијализе

		Корелациони параметри
Депресивност (PHQ-9)	Блага депресивност	$r = -0,234, p = 0,249$
	Умјерена	$r = -0,258, p = 0,742$
	Умјерено тешка	$r = -0,434, p = 0,015$
	Тешка	$r = -0,307, p = 0,053$
Анксиозност (BAI)	Минимална	$r = -0,205, p = 0,237$
	Блага	$r = -0,121, p = 0,531$
	Умјерена	$r = -0,329, p = 0,013$
	Озбиљна	$r = -0,754, p = 0,084$

4.16. Анализа утицаја демографско-клиничких, биохемијских, хематолошких и параметара инфламације на заступљеност симптома депресивности и анксиозности код пацијената на програму хемодијализе

Утицај демографско-клиничких, биохемијских, хематолошких и параметара инфламације на степен заступљености симптома депресивности и анксиозности у популацији пацијената на хроничном програму хемодијализе евалуиран је примјеном регресионе методе. Добијени резултати приказани су табеларно за сваку од група независних параметара (Табеле 13-16).

Табела 13. Утицај демографско-клиничких параметара на појаву депресивности (А) и анксиозности (Б) код пацијената на хроничном програму хемодијализе

А)

Демографско-клинички параметри	PHQ-9				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
Старост	0,080	0,042	0,201	0,004 – 0,164	0,031
Тјелесна висина	-1,031	0,583	-0,056	-0,588 – 2,525	0,603
Тјелесна тежина	-0,027	0,035	-0,084	-0,097 – 0,042	0,435
ВМИ	-0,079	0,123	-0,069	-0,324 – 0,165	0,521
Систолни ТА	-0,027	0,027	-0,107	-0,081 – 0,027	0,322
Дијастолни ТА	-0,020	0,053	-0,041	-0,124 – 0,085	0,707
ЈГФ	-0,186	0,295	-0,068	-0,771 – 0,400	0,530
Дужина хемодијализе	0,010	0,009	0,125	0,007 – 0,028	0,246
Kt/V	-0,702	0,427	-0,068	-0,993 – 1,789	0,529

Б)

Демографско-клинички параметри	BAI				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
Старост	0,046	0,076	0,073	0,068 – 0,196	0,545
Тјелесна висина	0,704	0,230	0,032	-0,644 – 1,053	0,770
Тјелесна тежина	-0,039	0,055	-0,076	-0,149 – 0,071	0,484
ВМИ	-0,172	0,195	-0,095	-0,559 – 0,215	0,380
Систолни ТА	-0,027	0,043	-0,068	-0,113 – 0,058	0,527
Дијастолни ТА	0,098	0,083	0,127	-0,066 – 0,262	0,239
ЈГФ	-0,212	0,468	-0,049	-1,142 – 0,718	0,651
Дужина хемодијализе	0,012	0,027	0,094	0,022 – 0,047	0,486
Kt/V	-0,490	0,671	-0,149	-0,747 – 0,947	0,165

Табела 14. Утицај биохемијских параметара на појаву депресивности (А) и анксиозности (Б) код пацијената на хроничном програму хемодијализе

А)

Биохемијски параметри	PHQ-9				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
Уреа	0,336	0,086	0,390	0,166 – 0,506	< 0,001
Креатинин	0,003	0,002	0,163	-0,001 – 0,008	0,129
Мокраћна киселина	0,007	0,006	0,121	0,005 – 0,020	0,262
$\beta 2$ -микроглобулин	1,508	0,347	0,562	0,810 – 3,668	< 0,001
Укупни протеини	0,094	0,086	0,117	0,077 – 0,266	0,278
Албумини	-0,145	0,099	-0,157	-0,341 – 0,051	0,144
Холестерол	1,159	0,571	0,214	0,023 – 2,295	0,046
Триглицериди	0,363	0,953	0,060	-0,935 – 1,662	0,579
Глукоза	0,031	0,418	0,016	-0,402 – 0,465	0,886
Na ⁺	-0,052	0,141	-0,040	-0,332 – 0,228	0,711
K ⁺	0,353	0,739	0,070	0,718 – 1,425	0,514
Ca ²⁺	4,031	2,468	0,173	0,876 – 8,938	0,106
PO ₄ ³⁻	-0,688	0,884	-0,084	-2,445 – 1,068	0,438
iPTH	0,024	0,016	0,161	0,008 – 0,056	0,133

Б)

Биохемијски параметри	BAI				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
Уреа	0,373	0,142	0,273	0,091 – 0,655	0,010
Креатинин	0,011	0,003	0,330	0,004 – 0,018	0,002
Мокраћна киселина	0,026	0,009	0,275	0,007 – 0,045	0,007
$\beta 2$ -микроглобулин	1,027	0,108	0,717	0,813 – 1,241	< 0,001
Укупни протеини	0,174	0,136	0,136	0,097 – 0,446	0,205
Албумини	-0,298	0,155	-0,203	-0,606 – 0,010	0,058
Холестерол	0,584	0,926	0,068	0,956 – 2,424	0,530
Триглицериди	1,148	1,031	0,119	0,900 – 3,197	0,268
Глукоза	0,074	0,346	0,023	-0,613 – 0,761	0,832
Na ⁺	-0,499	0,217	-0,241	-0,930 – 0,067	0,024
K ⁺	2,146	0,825	0,270	0,505 – 3,786	0,011
Ca ²⁺	1,219	0,968	0,060	0,669 – 2,107	0,577
PO ₄ ³⁻	0,417	1,406	0,032	-2,378 – 3,211	0,768
iPTH	0,055	0,025	0,230	0,005 – 0,104	0,031

Табела 15. Утицај хематолошких параметара на појаву депресивности (А) и анксиозности (Б) код пацијената на хроничном програму хемодијализе

А)

Хематолошки параметри	PHQ-9				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
Еритроцити	-1,008	0,641	-0,167	-2,283 – 0,266	0,119
Хемоглобин	-0,020	0,035	-0,062	-0,089 – 0,049	0,568
Хематокрит	-1,825	1,094	-0,076	-2,879 – 1,443	0,482
Феремија	-0,099	0,117	-0,091	-0,332 – 0,134	0,400
Леукоцити	0,504	0,286	0,187	-0,064 – 1,072	0,081
Неутрофили	0,757	0,338	0,235	0,086 – 1,428	0,027
Лимфоцити	0,911	1,021	0,096	-1,118 – 2,940	0,374
Тромбоцити	0,004	0,007	0,057	-0,011 – 0,019	0,601

Б)

Хематолошки параметри	BAI				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
Еритроцити	-1,517	1,018	-0,159	-3,541 – 0,507	0,140
Хемоглобин	-0,068	0,054	-0,134	-0,177 – 0,040	0,212
Хематокрит	-2,921	1,736	-0,179	-3,372 – 2,297	0,096
Феремија	-0,305	0,184	-0,176	-0,671 – 0,060	0,100
Леукоцити	0,074	0,461	0,017	-0,843 – 0,991	0,873
Неутрофили	1,051	0,539	0,206	-0,020 – 2,123	0,051
Лимфоцити	-0,468	1,626	-0,031	-3,700 – 2,763	0,774
Тромбоцити	0,014	0,012	0,124	-0,010 – 0,037	0,249

Табела 16. Утицај параметара инфламације на појаву депресивности (А) и анксиозности (Б) код пацијената на хроничном програму хемодијализе

А)

Параметри инфламације	PHQ-9				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
CRP	0,671	0,162	0,408	0,350 – 0,993	< 0,001
NLR	1,369	0,401	0,345	0,571 – 2,167	0,001
PLR	0,020	0,006	0,347	0,008 – 0,032	0,001

Б)

Параметри инфламације	BAI				
	Нестандардизовани коефицијенти		Стандардизовани коефицијент	95% CI for B	p
	B	S.E.	β		
CRP	1,340	0,241	0,514	0,861 – 1,820	< 0,001
NLR	3,379	0,572	0,537	2,242 – 4,516	< 0,001
PLR	0,047	0,009	0,508	0,030 – 0,064	< 0,001

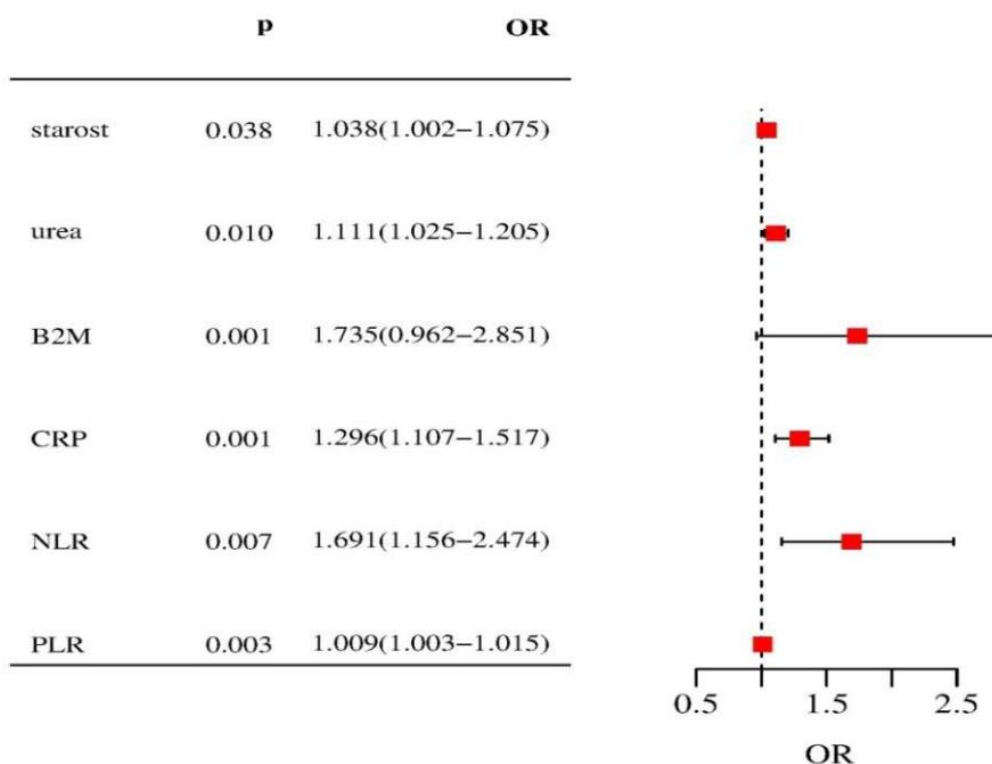
Када су у питању демографско-клиничке карактеристике пацијената са ХББ на програму хемодијализе, примјеном регресионе анализе утврђен је статистички значајан, позитиван утицај старости на PHQ-9 ($p = 0,031$), тако да симптоми депресивности бивају израженији код старијих пацијената. Анализом биохемијског профила, показано је да концентрација урее ($p < 0,001$), $\beta 2$ -микроглобулина ($p < 0,001$) и холестерола ($p = 0,048$) имају позитиван утицај на степен присуства депресивне симптоматологије тј. вриједност PHQ-9 скорa, односно да концентрација урее ($p = 0,010$), креатинина ($p = 0,002$), мокраћне киселине ($p = 0,007$), $\beta 2$ -микроглобулина ($p < 0,001$), калијума ($p = 0,011$) и паратхормона ($p = 0,031$) имају позитиван утицај на степен присуства симптома анксиозности тј. вриједности BAI скорa код пацијента на хемодијализи. Супротно, појава симптома анксиозности вјероватнија је код пацијената са нижим концентрацијама натријума ($p = 0,024$).

Сви посматрани параметри инфламације, укључујући и апсолутни број неутрофилних леукоцита, показали су се значајним чиниоцима за испољавање како симптома депресивности тако и симптома анксиозности, у смислу да већи степен инфламације повећава израженост психопатолошке симптоматологије код пацијената на хемодијализи: CRP ($r_{\text{PHQ-9}} < 0,001$, $r_{\text{BAI}} < 0,001$), NLR ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,001$, $r_{\text{BAI}} < 0,001$), PLR ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,001$, $r_{\text{BAI}} < 0,001$) и број неутрофилних леукоцита ($r_{\text{PHQ-9}} = 0,027$).

4.17. Анализа предиктивног значаја одабраних параметара за појаву клинички значајне депресивности и анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе

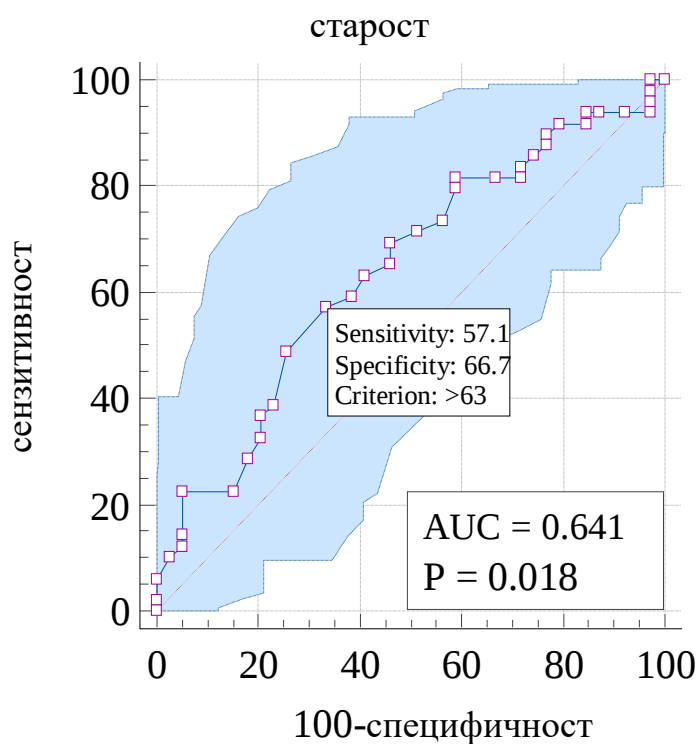
Након утврђивања утицаја појединих параметара на степен присуства симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хемодијализи, анализирана је предиктивна вриједност независних параметара (за које је претходно показана статистичка значајност) за појаву клинички значајне депресивности ($PHQ \geq 10$) односно анксиозности ($BAI \geq 16$), и потом детерминисане одговарајуће *cut off* вриједности конструисањем ROC (*Receiver Operating Characteristic*) криве.

Примјеном регресијоне анализе показана је статистички значајна позитивна предиктивна вриједност следећих параметара за појаву клинички значајне депресивности код пацијената на хемодијализи: старости [OR 1,038; 95%CI=1,002 – 1,075], концентрације урее [OR 1,111; 95%CI= 1,025 – 1,205], концентрације $\beta 2$ -микроглобулина [OR =1.735, 95%CI = 0.962–2.851], CRP-а [OR 1,296; 95%CI =1,107 – 1,517], NLR-а [OR 1,691; 95%CI= 1,156 – 2,474] и PLR-а [OR 1,009; 95%CI =1,003 – 1,015] (Фигура 33). Утврђено је да ризик за појаву депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе расте са старошћу. Међу биохемијским параметрима и параметрима инфламације, пораст концентрације урее и/или $\beta 2$ -микроглобулина, односно пораст концентрације CRP-а, вриједности NLR-а и/или PLR-а повећавају ризик од појаве депресивне симптоматологије код пацијената на хемодијализи.



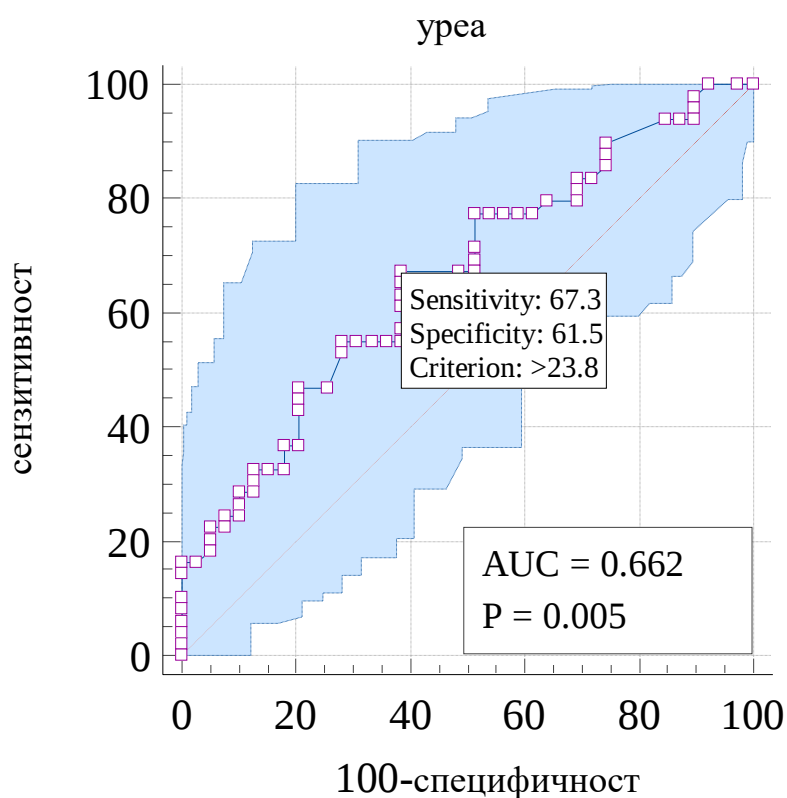
Фигура 33. Приказ предиктивног значаја анализираних параметара за појаву клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у форми *forest plot*-а (Bioinformatics statistical software)

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „старост“, добијена је AUC (Area Under Curve) вриједност од 0,641 [95%CI= 0,531 – 0,740; SE=0,059; Youden J индекс = 0,238] за предикцију клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта година живота. Добијена *cut off* вриједност износила је 63 године (за сензитивност од 57,14% и специфичност 66,67%) (Фигура 34).



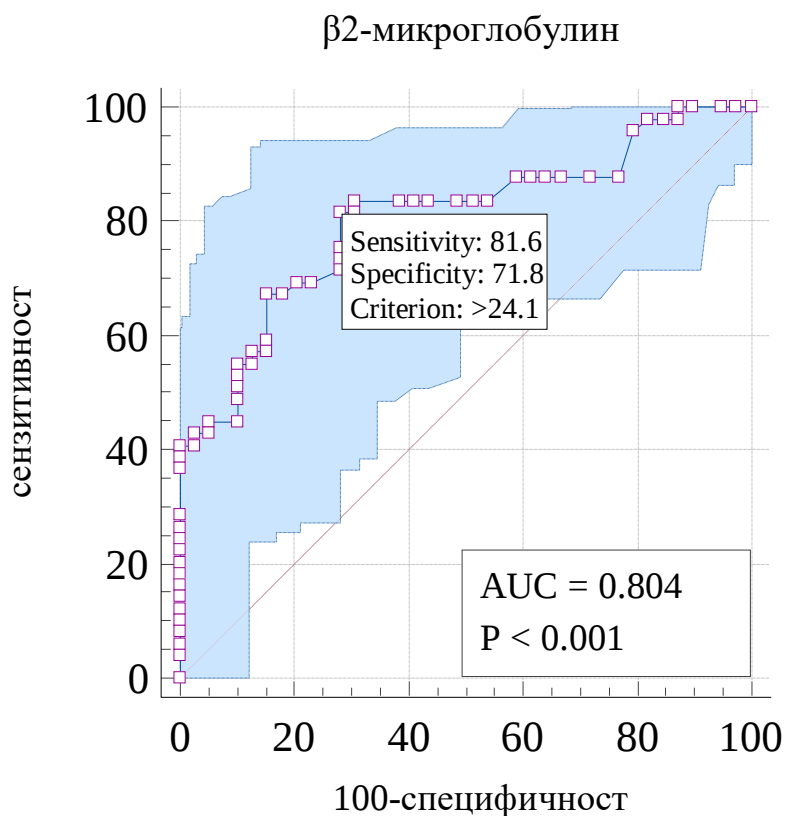
Фигура 34. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на старост

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „уреа“, добијена је AUC вриједност од 0,662 [95%CI= 0,554 – 0,760; SE=0,058; Youden J индекс = 0,289] за предикцију клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације уреје. Добијена *cut off* вриједност износила је 23,8 mmol/L (за сензитивност од 67,35% и специфичност 61,54%) (Фигура 35).



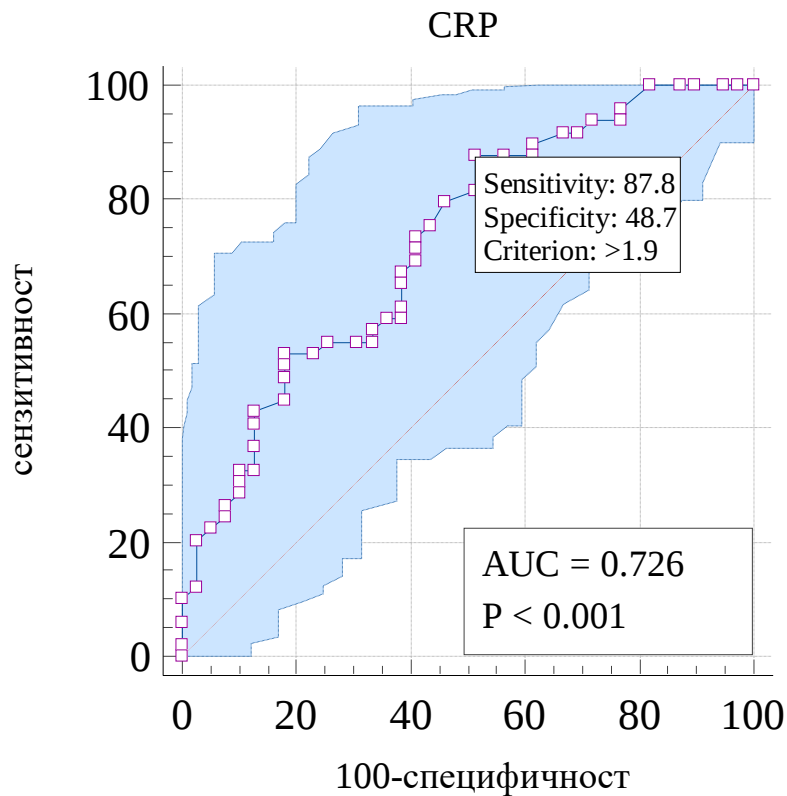
Фигура 35. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију уреје

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „ β 2-микроглобулин“, добијена је AUC вриједност од 0,804 [95%CI= 0,706 – 0,881; SE=0,046; Youden J индекс = 0,534] за предикцију клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације β 2-микроглобулина. Добијена *cut off* вриједност износила је 24,1 mg/L (за сензитивност од 81,63% и специфичност 71,79%) (Фигура 36).



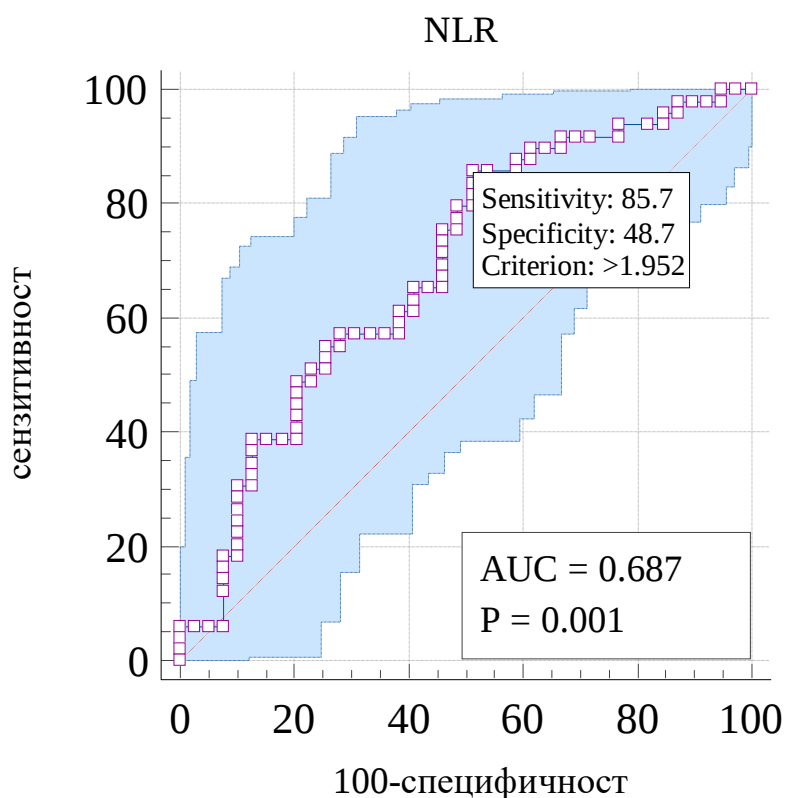
Фигура 36. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију β 2-микроглобулина

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „CRP“, добијена је AUC вриједност од 0,726 [95%CI= 0,620 – 0,815; SE=0,054; Youden J индекс = 0,365] за предикцију клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације CRP-а. Добијена *cut off* вриједност износила је 1,9 mg/L (за сензитивност од 87,76% и специфичност 48,72%) (Фигура 37).



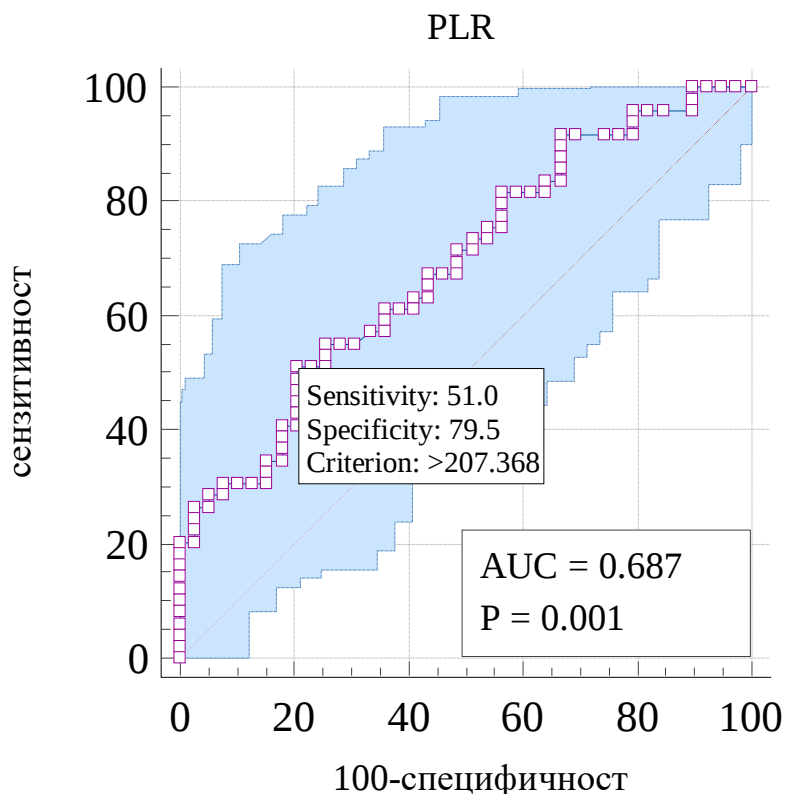
Фигура 37. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију CRP-а

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „NLR“, добијена је AUC вриједност од 0,687 [95%CI= 0,579 – 0,781; SE= 0,058; Youden J индекс = 0,344] за предикцију клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта вриједности NLR индекса. Добијена *cut off* вриједност износила је 1,952 (за сензитивност од 85,71% и специфичност 48,72%) (Фигура 38).



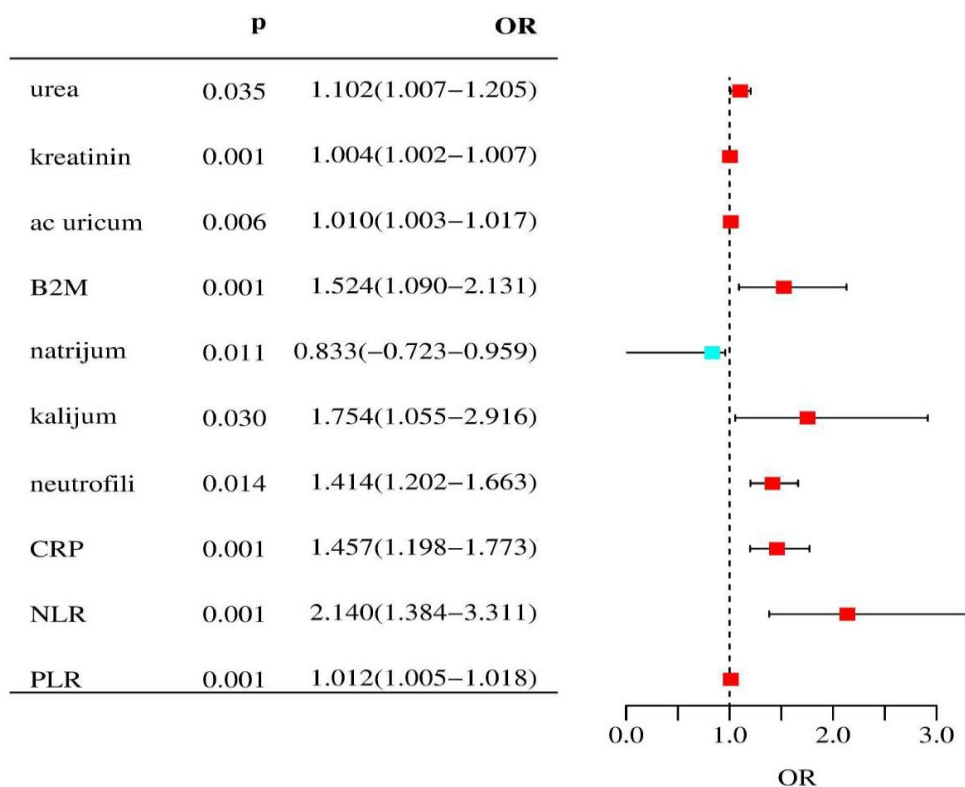
Фигура 38. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на вриједност NLR индекса

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „PLR“, добијена је AUC вриједност од 0,667 [95%CI= 0,580 – 0,782; SE = 0,056; Youden J индекс = 0,305] за предикцију клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта вриједности PLR индекса. Добијена *cut off* вриједност износила је 207,368 (за сензитивност од 51,02% и специфичност 79,49%) (Фигура 38).



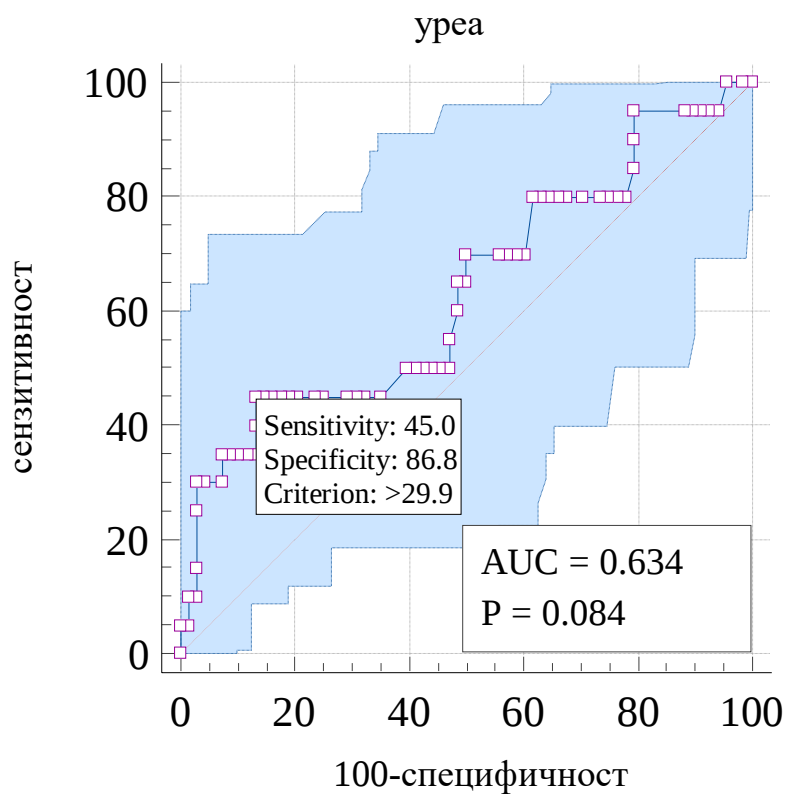
Фигура 39. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на вриједност PLR индекса

Када је у питању анксиозност, применом логистичке регресије утврђен је статистички значајна позитивна предиктивна вриједност следећих параметара за појаву клинички значајне анксиозности код пацијената на хемодијализи: концентрације урее [OR 1,102; 95%CI =1,007 – 1,205], концентрације креатинина [OR 1,004; 95%CI =1,002 – 1,007], концентрације мокраћне кисјелине [OR 1,010; 95%CI =1,003 – 1,017], концентрације β 2-микроглобулина [OR 1,524; 95%CI =1,090 – 2,131], концентрације калијума [OR 1,754; 95%CI =1,055 – 2,916], броја неутрофила [OR 1,414; 95%CI =1,202 – 1,663], концентрације CRP-а [OR 1,457; 95%CI =1,198 – 1,773], NLR-а [OR 2,140; 95%CI =1,384 – 3,311] и PLR-а [OR 1,012; 95%CI =1,005 – 1,018]. Другим ријечима, показано је да повећање концентрације уреје, креатинина, мокраћне кисјелине и/или β 2-микроглобулина повећавају ризик од појаве анксиозности код пацијената на хемодијализи. Такође, сличан ефекат имају концентрација калијума, апсолутни број неутрофилних леукоцита, и вриједности параметара инфламације (CRP, NLR, PLR). Супротно, утврђена је статистички значајна негативна предиктивна вриједност концентрације натријума за појаву анксиозности [OR 0,833; 95%CI -0,723 – 0,959]: ниже вриједности серумског натријума повећавају шансу за појаву анксиозности (Фигура 40).



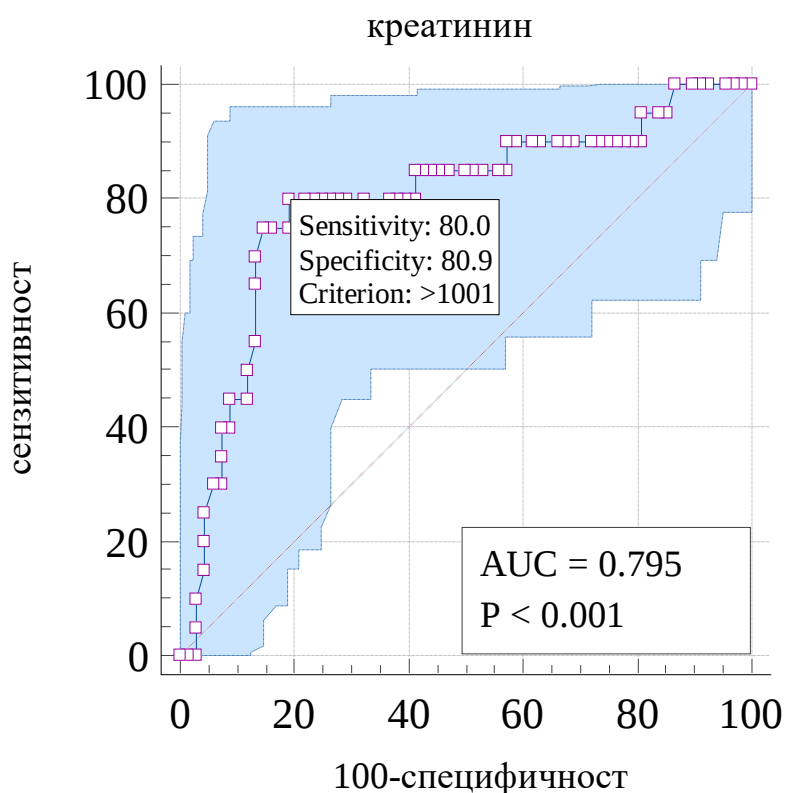
Фигура 40. Приказ предиктивног значаја анализираних параметара за појаву клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у форми *forest plot*-а (Bioinformatics statistical software)

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „уреа“, добијена је AUC вриједност од 0,634 [95%CI= 0,524 – 0,734; SE= 0,077; Youden J индекс = 0,317] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације уреје. Добијена *cut off* вриједност износила је 29,9 mmol/L (за сензитивност од 45,0% и специфичност 86,76%) (Фигура 41).



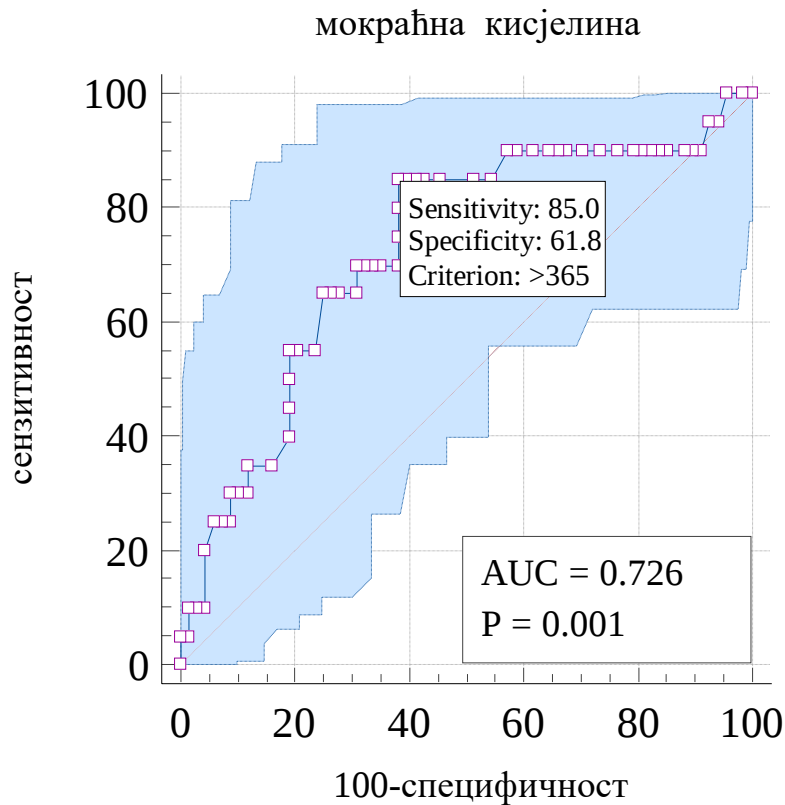
Фигура 41. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију уреје

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „креатинин“, добијена је AUC вриједност од 0,795 [95%CI= 0,696 – 0,874; SE= 0,063; Youden J индекс = 0,609] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације креатинина. Добијена *cut off* вриједност износила је 1001,0 $\mu\text{mol/L}$ (за сензитивност од 80,0% и специфичност 80,88%) (Фигура 42).



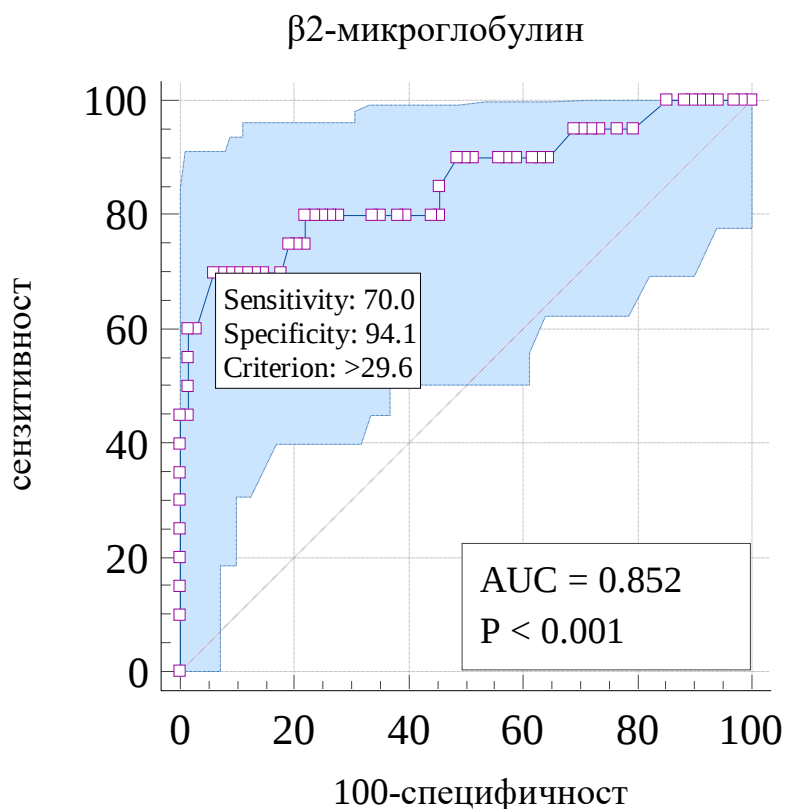
Фигура 42. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију креатинина

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „мокраћна киселина“, добијена је AUC вриједност од 0,726 [95%CI= 0,621 – 0,816; SE = 0,068; Youden J индекс = 0,467] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације мокраћне киселине. Добијена *cut off* вриједност износила је 365,0 $\mu\text{mol/L}$ (за сензитивност од 85,0% и специфичност 61,76%) (Фигура 43).



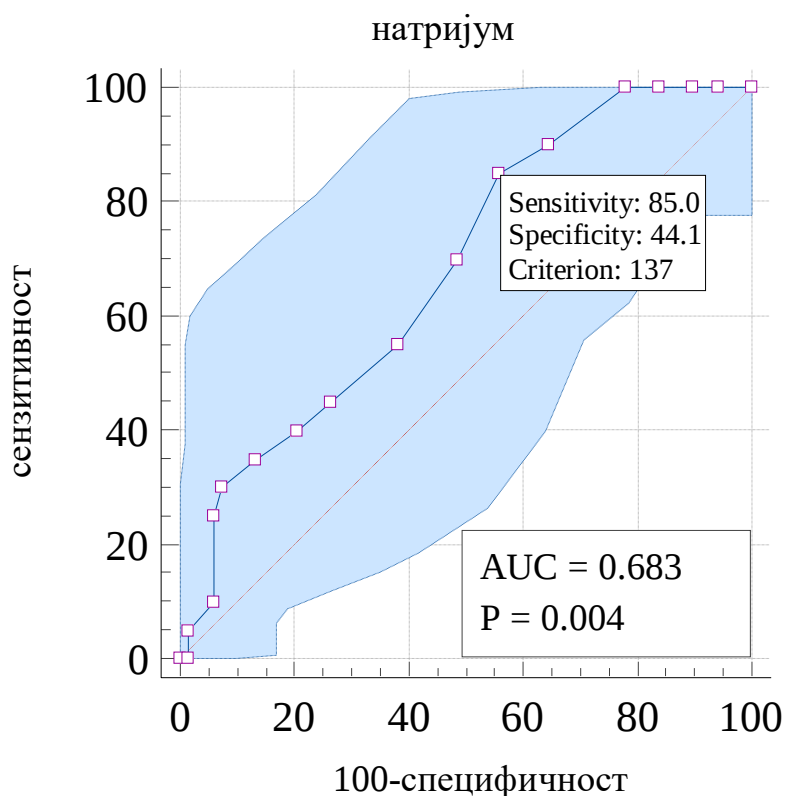
Фигура 43. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију мокраћне кисјелине

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „ β 2-микроглобулин“, добијена је AUC вриједност од 0,852 [95%CI= 0,761 – 0,919; SE = 0,058; Youden J индекс = 0,641] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације β 2-микроглобулина. Добијена *cut off* вриједност износила је 29,6 mg/L (за сензитивност од 70,0% и специфичност 94,12%) (Фигура 44).



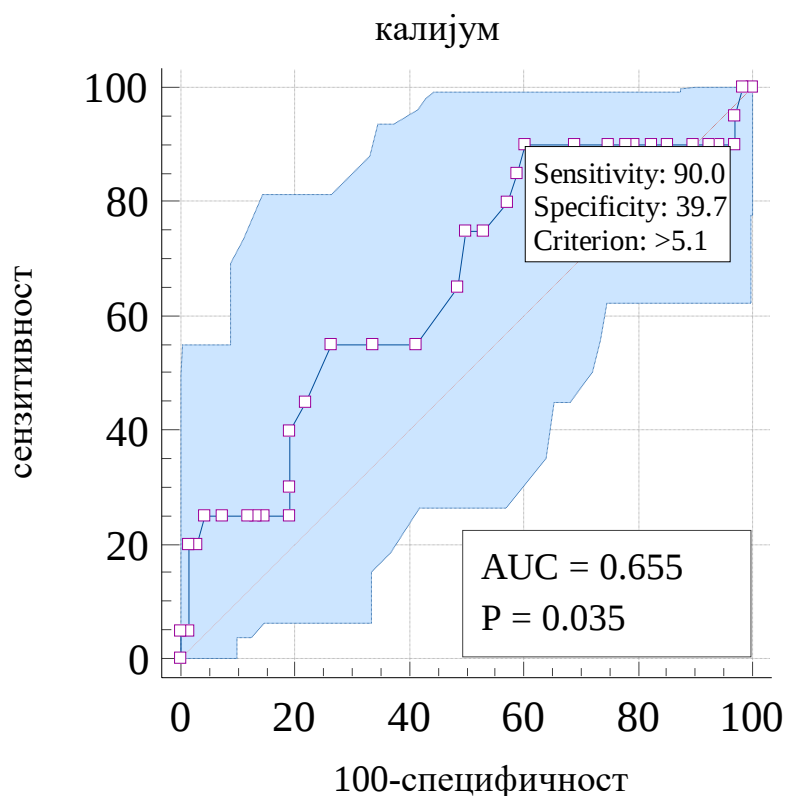
Фигура 44. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију β 2-микроглобулина

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „натријум“, добијена је AUC вриједност од 0,683 [95%CI= 0,575 – 0,778; SE = 0,064; Youden J индекс = 0,291] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације серумског натријума. Добијена *cut off* вриједност износила је 137,0 mmol/L (за сензитивност од 85,0% и специфичност 44,12%) (Фигура 45).



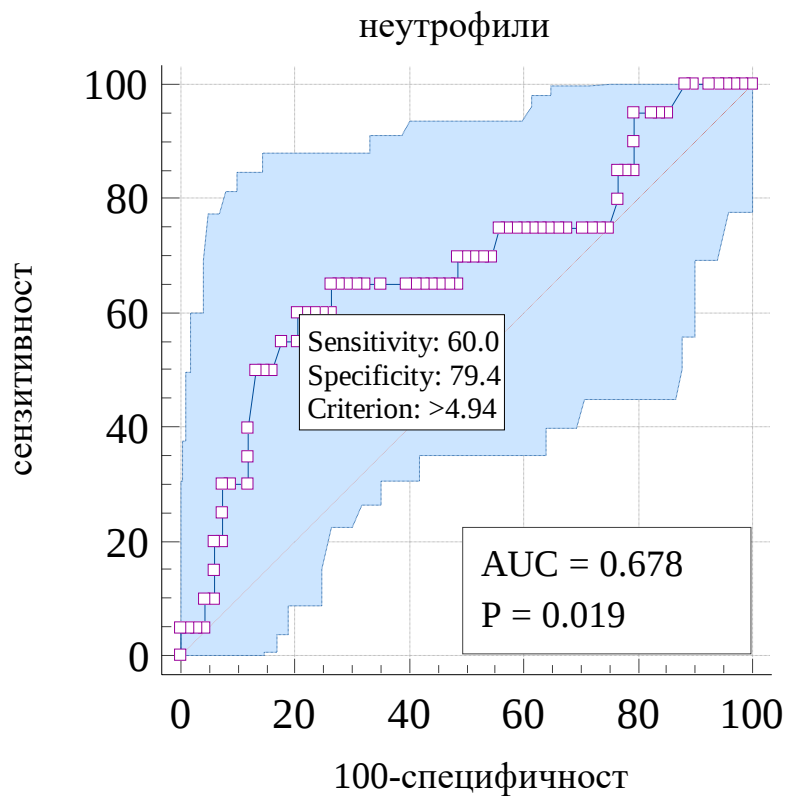
Фигура 45. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију серумског натријума

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „калијум“, добијена је AUC вриједност од 0,655 [95%CI= 0,546 – 0,753; SE= 0,074; Youden J индекс = 0,297] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације серумског калијума. Добијена *cut off* вриједност износила је 5,1 mmol/L (за сензитивност од 90,0% и специфичност 39,71%) (Фигура 46).



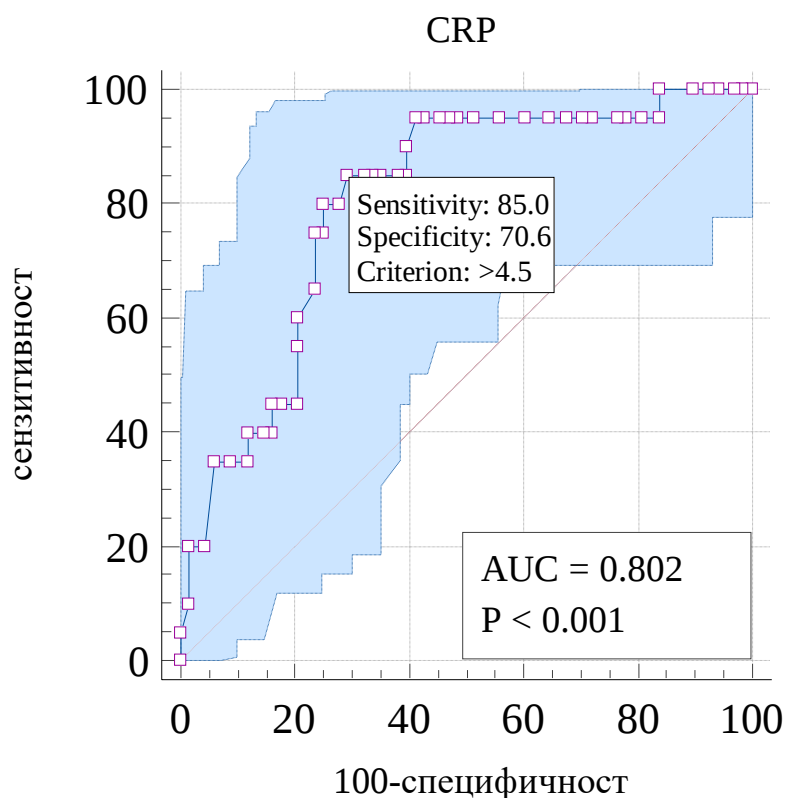
Фигура 46. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију серумског калијума

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „неутрофили“, добијена је AUC вриједност од 0,678 [95%CI= 0,569 – 0,773; SE= 0,076; Youden J индекс = 0,394] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта апсолутног броја неутрофилних леукоцита. Добијена *cut off* вриједност износила је $4,94 \times 10^9/L$ (за сензитивност од 60,0% и специфичност 79,41%) (Фигура 47).



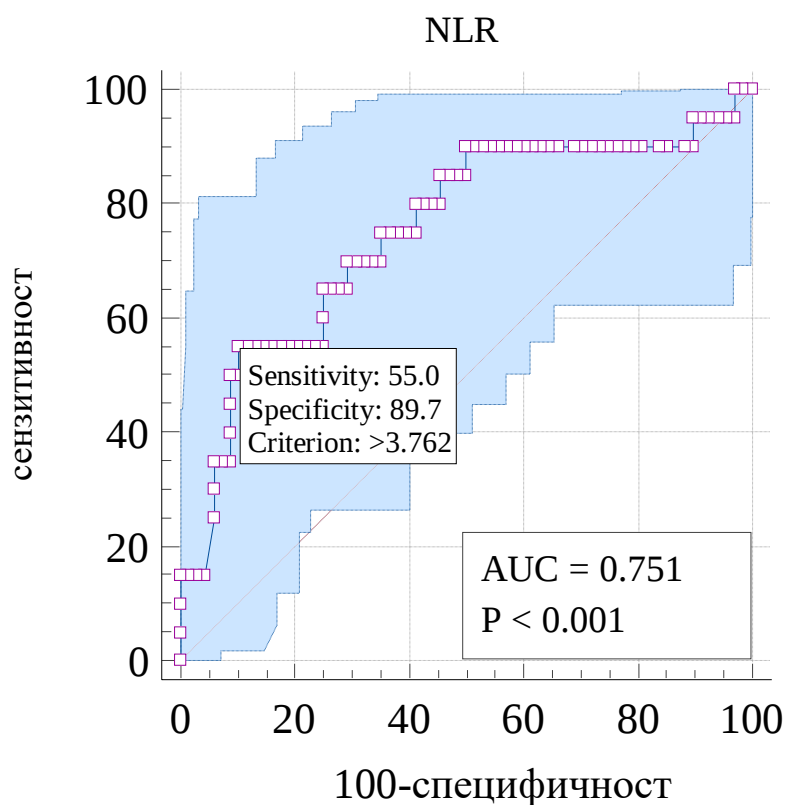
Фигура 47. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на апсолутни број неутрофилних леукоцита

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „CRP“, добијена је AUC вриједност од 0,802 [95%CI= 0,704 – 0,880; SE= 0,053; Youden J индекс = 0,556] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта концентрације CRP-а. Добијена *cut off* вриједност износила је 4,5 mg/L(за сензитивност од 85,0% и специфичност 70,59%) (Фигура 48).



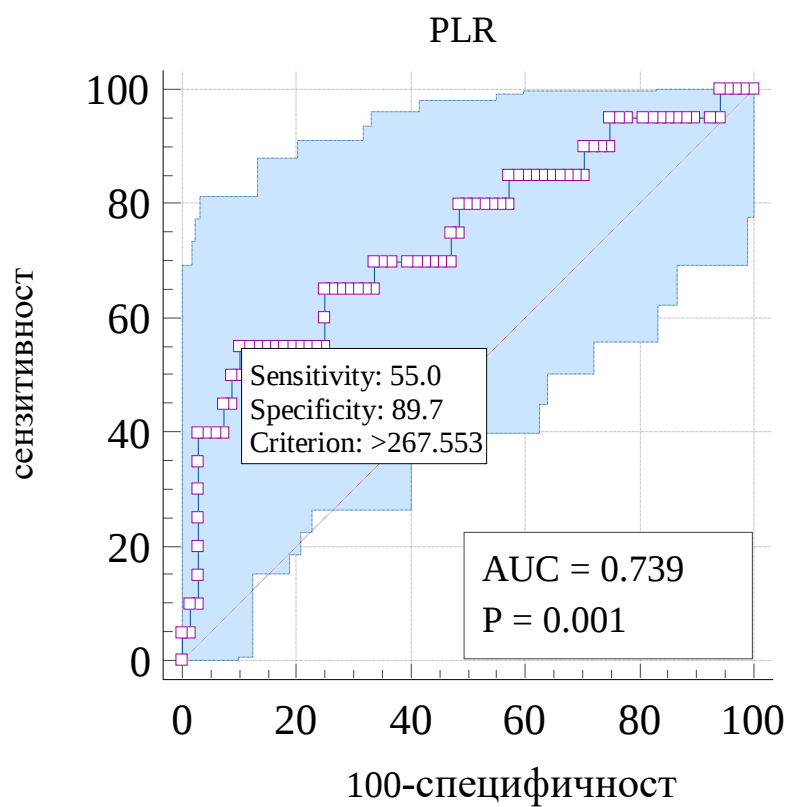
Фигура 48. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на концентрацију CRP

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „NLR“, добијена је AUC вриједност од 0,751 [95%CI= 0,648 – 0,837; SE= 0,068; Youden J индекс = 0,447] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта вриједности NLR индекса. Добијена *cut off* вриједност износила је 3,762 (за сензитивност од 55,0% и специфичност 89,71%) (Фигура 49).



Фигура 49. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на вриједност NLR индекса

Конструисањем ROC криве за независну варијаблу „PLR“, добијена је AUC вриједност од 0,739 [95%CI= 0,634 – 0,827; SE= 0,070; Youden J индекс = 0,447] за предикцију клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе посматрано са аспекта вриједности PLR индекса. Добијена *cut off* вриједност износила је 267,55 (за сензитивност од 55,0% и специфичност 89,71%) (Фигура 50).



Фигура 50. ROC крива за предикцију појаве клинички значајне анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе у односу на вриједност PLR индекса

ДИСКУСИЈА

5. ДИСКУСИЈА

ХББ је јавноздравствени проблем, растуће учесталости и преваленције, који погађа милионе људи широм свијета (17). Ријеч је о прогресивној болести која неповратно мења функцију и структуру бубрега, током мјесеци или година. Подаци систематске анализе глобалног оптерећења из 2017. године указали су на пораст стопе смртности од ХББ у свим старосним категоријама за 41,5% између 1990. и 2017. године. Такође, укупан број оболелих од ХББ у 2017. години, без обзира на стадијум, процијењен је на 697,5 милиона случајева широм свијета. Тиме је указано на пораст глобалне преваленције ХББ за чак 29,3% у периоду 1990–2017. година (1).

Процјењује се да је стопа морталитета код особа са ХББ пет до десет пута већа у односу на општу популацију (169), и да ризик од смртог исхода расте експоненцијално са погоршањем функције бубрега (26). Од тога, смртност од кардиоваскуларних болести чини 40% до 50% свих смртних случајева код појединаца у узнапредовалом и завршном стадијуму ХББ (5).

У складу са овим, досадашња истраживања у вези ХББ била су углавном фокусирана на процјену ризика од нежељених кардиоваскуларних догађаја (30,32). Анализирана је преваленција кардиоваскуларног морбидитета и морталитета код пацијената са ХББ, и то: учесталост хипертрофије лијеве коморе (169) и дилатативне кардиомиопатије (170), срчане инсуфицијенције (171) и коронарне болести (172). Показано је да је код пацијената са ХББ присутна хронична инфламација ниског степена, која бива потенцирана акумулацијом уремијских токсина, анемијом, оксидативним стресом и имунодисрегулацијом (јачањем проинфламаторног Т ћелијског одговора уз слабљење имунорегулаторних механизма) (173). С обзиром на сличност промјена које се виђају код старих, овај тип инфламације означен је као „*inflammaging*“ (174).

За разлику од претходних истраживања, која су махом била усмјерена на кардиоваскуларне аспекте ХББ, наша студија је имала за циљ да процјени повезаност инфламације и са њом удружених фактора на испољавање психопатолошких компликација код пацијената на хроничном програму хемодијализе. Ми смо анализирали утицај биохемијских, хематолошких и параметара инфламације на појаву депресивности и анксиозности код пацијената на хемодијализи. Упоредо је анализирана повезаност квалитета живота са степеном изражености симптома депресивности и анксиозности. По први пут указано је на значајну улогу β 2-микроглобулина и инфламације на модулацију емотивног одговора код пацијената на хемодијализи. Примјеном регресионе анализе показан је предиктивни значај одговарајућих социо–демографских карактеристика (старост), биохемијских параметара (уреа, β 2-микроглобулин) и параметара инфламације (CRP, NLR, PLR) на појаву депресивности, односно предиктивни значај биохемијских параметара (уреа, креатинин, мокраћна киселина, β 2-микроглобулин, калијум, натријум) и параметара инфламације (апсолутни број неутрофила, CRP, NLR, PLR) на појаву анксиозности код пацијената на хемодијализи. Утврђене *cut off* вриједности за наведене параметре могле би послужити у скринингу психопатолошких компликација болести код пацијената на дијализном режиму, и унапређењу квалитета живота, те постизању бољег медицинског исхода.

Сprovedено истраживање конципирано је као студија пресјека у којој су анализирани одабарани лабораторијски параметри код 88 пацијената са ХББ на хроничном програму хемодијализе и потом упоређивани са вриједностима истих параметара добијених тестирањем групе од 85 пацијената са ХББ на конзервативном третману (64 испитаника у G3 стадијуму болести и 21 испитаник G4 стадијуму болести) и групе од 50 здравих испитаника.

Анализа социо–демографских карактеристика студијске популације искључила је постојање значајнијих разлика у старосној и полној дистрибуцији испитаника, као и у навици везаној за конзумирање цигарета (око 60% испитаника све три студијске групе били су непушачи). Показано је да пацијенти на хемодијализи имају статистички значајно мањи индекс тјелесне масе у односу на пацијенте на конзервативном третману (средње вриједности ВМІ блиске горњој граници референтног интервала), као и значајно већу вриједност систолног крвног притиска у односу на друге двије групе испитаника. Очекивано, просјечна вриједност ЈГФ је била значајно мања код пацијената на хемодијализи. У погледу етиологије ХББ, артеријска хипертензија, (35,2% дијализних и 35,3% преддијализних испитаника) и шећерна болест (17% дијализних и 30,6% преддијализних испитаника) биле су најзаступљеније у обије групе пацијената са ХББ.

Овакав налаз у складу је са литературним подацима у којима се хипертензија и дијабетес наводе као водећи узроци ХББ (23). С тим у вези, може се објаснити налаз виших вриједности систолног крвног притиска код пацијената на хемодијализи (код којих је најучесталија етиологија ХББ била артеријска хипертензија). Имајући у виду да је дијабетес мелитус била најучесталија етиологија ХББ у групи пацијената на конзервативном третману, просјечно више вриједности ВМІ код ових пацијената биле би вероватно последица метаболичког синдрома и са њим удружених ентитета (укључујући и централну гојазност) (175). Дијабетес је уистину био значајно заступљенији код пацијената на конзервативном третману, што није био случај са осталим коморбидитетима (исхемијска болест срца, периферна васкуларна болест, конгестивна срчана слабост, и цереброваскуларна болест) који бележе већу учесталост код пацијената на хемодијализи. Присуство коморбидитета у ХББ приписује се сложеној природи болести и „зачараним патогенстким циклусима“ који обухватају ефекте интоксикације организма нефротоксинима, хипопротеинемију, хиперлипидемију, електролитни дисбаланс (хиперкалијемију, хипонатријемију, хиперфосфатемију), поремећај ацидо–базног статуса, убрзан развој атеросклерозе и пратећих компликација, дисфункцију ренин–ангиотензин–алдостерон система, анемију, тромбофилију и тромбоцитопатију, и системску инфламацију (176).

Ово је у складу са резултатима нашег истраживања, у коме је анализом биохемијских параметара у студијској популацији, утврђена статистички значајно виша средња вриједност концентрације урее, креатинина и β_2 -микроглобулина, калијума, фосфата, и интактног паратхормона односно значајно нижа средња вриједност концентрације натријума и калцијума код пацијената на хемодијализи, како у односу на пацијенте на конзервативном третману тако и у односу на здраве испитанике. Међутим, концентрација укупног холестерола, триглицерида и глукозе била је значајно виша у групи пацијената на конзервативном третману у односу на остатак студијске популације. Иако се концентрација мокраћне киселине није значајно разликовала између двије групе пацијената са ХББ, она је била статистички значајно виша у односу на просјечне вриједности концентрације код здравих испитаника.

Карактеристичан налаз липидног и гликопрофила у групи пацијената на конзервативном третману одговарао би подацима о учесталости шећерне болести у овој групи испитаника. Инсулинска резистенција, као основни патофизиолошки супстрат дијабетеса тип 2, представља рану метаболичку промјену код пацијената са ХББ, која може бити присутна и док су вриједности ЈГФ у границама референтног интервала (или благо снижене), а свакако да постаје универзална код оних у одмаклим фазама болести. Етиологија инсулинске резистенције је мултифакторијалне природе и обухвата хроничну инфламацију и дејство проинфламаторних цитокина, дисметаболизам липида (порастан концентрације слободних масних киселина и триглицерида у крви), као и

дефицит витамина Д са последичним хиперпаратиреоидизмом. Сматра се да се у условима хиповитаминозе Д и секундарног хиперпаратиреоидизма јавља модулација промјета интрацелуларног калцијума, што индукује смањење експресије рецептора за инсулин и транспорта глукозе у ћелије инсулин-зависних ткива (177). Уремијски токсини такође доприносе метаболичком *circulus vitiosus*-у директним инхибиторним ефектом на ензиме укључене у метаболизам липида (178).

Када је у питању β 2-микроглобулин, постоје различити ставови у вези налаза повишених серумских концентрација овог протеина код ХББ. Сматра се да су повишени нивои узроковани претежно повећаном синтезом, употребом хемодијализних мембрана са различитим капацитетом клиренса или смањеном бубрежном елиминацијом (179).

Сагласно препорукама Јапанског друштва за дијализну терапију (180) за максималну преддијализну концентрацију β 2-микроглобулина од 30 mg/L, у нашој студији су накнадно издвојене две подгрупе испитаника у оквиру популације која је била на хроничном програму хемодијализе, и то: подгрупа пацијената са вриједностима β 2-микроглобулина ≤ 30 mg/L и подгрупа пацијената са вриједностима β 2-микроглобулина >30 mg/L. Показано је да највећи проценат пацијената на хроничном програму хемодијализе има концентрацију β 2-микроглобулина ≤ 30 mg/L (79,5%), док је код осталих 18 (20,5%) испитаника концентрација β 2-микроглобулина била >30 mg/L. Средња вриједност концентрације β 2-микроглобулина у првој подгрупи пацијената износила је $23,48 \pm 3,59$ mg/L, док је у другој подгрупи пацијената била $34,17 \pm 3,75$ mg/L.

Анализом хематолошких параметара утврђено је постојање статистички значајних разлика у средњим вриједностима концентрације хемоглобина, серумског гвожђа и броја еритроцита међу испитаницима различитих студијских група. Пацијенти на хроничном програму хемодијализе имали су ниже вриједности концентрације хемоглобина и серумског гвожђа, као и значајно мањи број еритроцита у односу на друге двије групе испитаника. Средње вриједности апсолутног броја леукоцита, лимфоцита и тромбоцита биле су у границама референтног интервала и имале су сличну дистрибуцију међу пацијентима са ХХБ (без обзира на терапијски модалитет), али су биле статистички значајно ниже у односу на вриједности код здравих испитаника.

Доступни литературни подаци говоре о променљивој стопи учесталости анемије код пацијената са ХББ, која износи до 60%. Анемија је чест пратилац ХББ, који значајно доприноси повећању морбидитета и морталитета, као и смањењу квалитета живота пацијената са ХББ. Подаци Националног истраживања спроведеног у Сједињеним америчким државама у периоду 2007–2008. и 2009–2010. година указују на двоструко чешћу појаву анемије код пацијената са ХББ у односу на општу популацију, која показује позитиван тренд са напредовањем болести (181). Слични подаци приказани су у раду Конзорцијума за прогнозу ХББ (182), којом приликом је истакнуто да израженост анемије позитивно корелира са степеном редукције ЈГФ.

Механизми одговорни за настанак анемије код ХББ су вишеструки. Општи став је да је примарни узрок настанка анемије смањење нивоа ендогеног еритропоетина, мада се не може занемарити ни поремећај апсорпције гвожђа, губитак гвожђа крварењем, повећање нивоа хепцидина и тиме поремећај искоришћавања залиха гвожђа, дејство уремичних токсина на костну срж и саме еритроците (смањење животног вјека еритроцита), те недостатак витамина Б12 и/или фолне киселине (183). Такође, све више је података који говоре у прилог значаја инфламације и проинфламаторних цитокина у патогенези анемије код ХББ. Проинфламаторни цитокини попут IL-1 и TNF- α имају токсично дејство на прогениторне ћелије еритроидне лозе посредством азотног оксида,

и индукцијом апоптозе. Осим тога, проинфламаторни цитокини могу инхибирати хипосијом индуковану продукцију еритропоетина, али и довести до релативног дефицита еритропоетина услед изазивања резистенције ћелија на његово дејство (184). Медијатори запаљења дјелују и на метаболизам гвожђа промоцијом уноса гвожђа везаног за трансферин у макрофаге, преко трансферинског рецептора, чиме се ограничава доступност гвожђа у ХББ (185).

Додатни налаз код наших пацијената са ХББ односио се на статистички значајно мање просјечне вриједности броја уобличених елемената беле крвне лозе, леукоцита и лимфоцита, у односу на вриједности код здравих испитаника. Иако би се због због хроничне инфламације ниског степена која је карактеристична за ХББ, као одговор организма на дејство уремијских токсина, могао очекивати пораст броја ћелија бијеле крвне лозе, наши пацијенти имали су ниже вриједности у односу на здраве контроле. Овакав резултат могао би се објаснити исцрпљивањем ћелија имунског система, насталим у условима хроничне инфламације. Друга претпоставка је да би и старост пацијената могла делом бити одговорна за ове резултате (просјечна старост пацијената на хемодијализи била је 58,88 година, а пацијената на конзервативном третману 61,52 година, док је код здравих испитаника просјечна старост била нешто нижа и износила 56,92 година). Иако међу анализираним студијским групама није утврђена статистички значајна разлика у старосној дистрибуцији, не сме се занемарити чињеница да са старењем долази до слабљења имунолошке функције која би са субклиничком инфламацијом, насталом услед акумулације уремијских токсина, могла утицати на капацитет обнављања матичних ћелија хематопоезе (186,187).

До сада публиковани резултати о леукоцитима код ХББ су прилично неуједначени и делом контрадикторни. Извесни аутори су изјавили да је низак број леукоцита повезан са прогресијом ХББ и предикцијом лошег исхода (188), док други аутори нису утврдили повезаност броја леукоцита са исходом болести (189). Супротно, Kovesdy и сарадници сматрају да укупан број леукоцита није довољан за прогнозу тока ХББ (190). С друге стране, постоји став да је апсолутни број лимфоцита бољи показатељ тока болести, и да је код пацијената са ХББ број лимфоцита иначе редукован услед запаљења и малнутриције (191). Показано је да су веће вриједности апсолутног броја неутрофилних леукоцита и мање вриједности апсолутног број лимфоцита независно повезане са повећаним ризиком од смрти код ХББ (192). Наши резултати управо указују на већи број неутрофила у групи пацијената на хемодијализи него код пацијената на конзервативном третману.

Када су у питању параметри инфламације, утврдили смо да наши пацијенти на хемодијализи имају значајно веће вриједности свих анализираних параметара инфламације (CRP, NLR, PLR) како у односу на пацијенте на конзервативном третману тако и у односу на здраве контроле. Највиша концентрација CRP у групи пацијената на хемодијализи била је 9,90 mg/L (реф.вредност <5mg/L), тако да се може рећи да је постојао умјерени пораст концентрације овог маркера инфламације. Средње вриједности PLR индекса биле су сличне у двије групе пацијената са ХББ, али статистички значајно веће у односу на средње вриједности код здравих испитаника. Ранији радови указали су на умјерени пораст концентрације маркера инфламације код особа са завршним стадијумом ХББ: CRP, IL-6 и TNF- α (193,194). У лонгитудиналној студији *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD study) утврђено је да је CRP независни предиктор морталитета код пацијената на дијализној терапији (195). Најновија истраживања упућују на предности одређивања индекса добијених из односа апсолутног броја неутрофилних леукоцита и лимфоцита (NLR), као и односа тромбоцита и лимфоцита (PLR) у процјени степена инфламације и тока болести код пацијената са ХББ (140-142). Између осталог наводи се да ови индекси показују висок

степен позитивне корелације са концентрацијом високо сензитивног CRP и концентрацијом проинфламаторних цитокина (141), на које опет значајно утиче накупљање уремијских токсина попут урее, креатинина, β 2-микроглобулина, сулфата и др. (126). Чињеница је да стање хроничне инфламације ниског степена код ХББ има комплексну природу, која се може приписати редукцији бубрежних клиренаса проинфламаторних медијатора (128,129), присуству коморбидитета (130), ендогеној интоксикацији уремијским токсинима (134), имунодисрегулацији и тзв. „генотипу антиинфламаторног цитокина“ у смислу смањене продукције имунорегулаторних медијатора (135,136). Наши резултати сагласни су претходно публикованим радовима, у којима се такође истиче присуство повећаних концентрација CRP, али и NLR, PLR код пацијената на хемодијализи (137–139). Предност наше студије огледа се у налазу већих вриједности параметара инфламације и код пацијената на конзервативном третману у односу на здраве испитанике (до сада динамика промена NLR и PLR код пацијената са ХББ на конзервативном третману била мање позната). Претпостављамо да би овакав налаз могао бити последица хроничне инфламације ниског степена (*low grade inflammation*) у склопу метаболичког синдрома односно тзв. метаинфламације (инфламација ниског степена услед метаболичких поремећаја). Ријеч је о стерилној метаболичкој инфламацији насталој услед унакрсне реакције поремећаја механизма имунорегулације и измењеног метаболизма органских материја (196). Дисфункција адипозног ткива и метаболичка активација урођених имуних ћелија (неутрофила, моноцито-макрофагних ћелија, дендритичних ћелија) резултују упорном инфламацијом у одсуству инфекције. Међутим, имајући у виду значајну улогу целуларне компоненте у патогенези хроничне инфламације ниског степена, не може се пренебрећи чињеница да је површина ћелија имунског система (нарочито моноцита и лимфоцита) посебно богата β 2-микроглобулином, те да је његова концентрација такође повећана код хроничних упалних стања (107).

Недавно објављена популациона студија британске групе научника указала на постојање системске инфламације ниског степена и код пацијената са афективним поремећајима, у смислу пораста концентрације маркера запаљења у крви и цереброспиналној течности (54). Полазећи од ових података, и знајући да су депресивност и анксиозност најчешћи психолошки поремећаји код пацијената са ХББ (3), један од основних циљева нашег истраживања био је да најпре анализирамо учесталост депресивности и анксиозности у студијској популацији, па да потом утврдимо степен повезаности β 2-микроглобулина и инфламације са присуством психопатолошких симптома код ХББ. Чињеница да је до сада β 2-микроглобулин проучаван у контексту могуће предикције нежељених кардиоваскуларних догађаја, не и психопатолошких компликација, и да још увек не постоји јасан став о узрочно–последичној вези инфламације и афективних поремећаја код ХББ, учинио је наше напоре додатно оправданим.

Ми смо најпре анализирали присуство и интензитет симптома депресивности код наших испитаника примјеном PHQ-9 упитника, као и присуство анксиозности примјеном BAI скале. Том приликом је показано да су средње вриједности PHQ-9 скоро статистички значајно веће код пацијената на хемодијализи у односу на остале двије групе испитаника, што би одговарало израженијим симптомима депресивности код пацијената на хроничном програму хемодијализе. Утврђено је да је највећи проценат пацијената на хроничном програму хемодијализе имао умјерено изражене (35,2%), а потом благо изражене (29,5%) симптоме депресивности. Односно, посматрано из угла клинички значајне депресивности (PHQ-9 ≥ 10 , умјерено тешка и тешка депресивност), следи да је 55,7% пацијената на хемодијализи имало озбиљно изражене симптоме депресивности. У групи пацијената на конзервативном третману била је

најзаступљенија блага депресивност (70,6%). Као што је раније споменуто, резултати претходно публикованих студија о депресивности код ХББ указали су на различиту преваленцију поремећаја. Наши резултати одговарају налазима истраживања *Andersona* и сарадника (преваленција клинички значајне депресивности депресивности 53,7% код хемодијализних пацијената) (62), као и налазима студија које су поредиле преваленцију депресивности код пацијената са ХББ са различитим терапијским модалитетима (већа заступљеност депресивност код пацијената на хемодијализи него код пацијената на конзервативном третману) (63-65).

Слично, средња вриједност BAI скорa била је значајно већа код пацијената на хемодијализи у односу на друге двије групе испитаника, односно симптоми анксиозности били су израженији у овој групи. Показано је да највећи проценат испитаника на хроничном програму хемодијализе показује минималну (39,8%) па потом благу анксиозност (33%). Клинички значајна анксиозност (BAI ≥ 16), у смислу умјерене и озбиљне анксиозности, била је присутна код 27,2% испитаника. У групи пацијената на конзервативном третману најзаступљенија је била минимална (55,3%) па блага анксиозност (29,4%). Наши подаци најближи су резултатима студије *Schouten* (79) који је утврдио присуство анксиозности код 22% дијализних пацијената лечених у десет дијализних центара. Литературни подаци иначе упућују на врло варирајућу стопу анксиозности код пацијената на хемодијализи (распону од 12% до 52%) (78). Тако је *Cukor* у својој 16-мјесечној лонгитудиналној студији утврдио да чак 45% пацијената на хемодијализи базално испуњава критеријуме за анксиозни поремећај који, иако транзиторно реактивно стање, у многome може допринети прогресији хроничне болести (78). До сличних запажања дошао је *Kimmel*, који је утврдио опадајући тренд преваленције афективне симптоматологије код пацијената на хемодијализном третману током студијског периода од 2 године (80). Наша студија је била студија пресека, тако да немамо увид каква би дистрибуција анксиозности међу нашим пацијентима била после извјесног периода. Овде би требало истаћи и резултате студија које пак указују на интензивирање психопатолошких компликација ХББ са протоком времена (линерано повећања учесталости поремећаја) (69).

Неусаглашеност литературних података о фреквенцији психопатолошких компликација код ХББ могла би бити последица бројних фактора попут социо-демографских карактеристика испитаника, присуства коморбидитета, дужине примјене терапије и степена социјалне подршке, те непостојања универзалног мјерног алата, тј. инструмента за процјену депресивности и анксиозности. С тим у вези, у различитим истраживањима коришћене су различите скале самопроцјене депресивности и анксиозности. Још једно од ограничења је и могућност преклапања симптома депресивности и анксиозности, као и суптилнија клиничка експресија анксиозности. Ово последње могло би бити разлог веће фокусираности научника на процјену депресивности код пацијената са ХББ, бар у ранијим годинама. Ограничења у свакодневним активностима и стигматизација због дијализне терапије неминовно имају утицаја на испољавање депресивности и анксиозности. Ово поткрепљују подаци наше студије о статистички значајним разликама у изражености психопатолошких симптома међу пацијентима на хемодијализи и пацијентима на конзервативном третману (значајно веће средње вриједности PHQ-9 и BAI скорa код хемодијализе у односу на конзервативни третман, али и већи проценат оних са благом депресивношћу, односно благом и умјереном анксиозношћу код хемодијализе у односу на конзервативни третман). Такође, морамо нагласити да у групи пацијената на конзервативном третману није било случаја са озбиљном депресивношћу, док је само један пацијент испољио симптоме озбиљне анксиозности.

Било како, афективни поремећаји неминовно воде измени свакодневнице пацијената, што уз примјену одговарајуће терапије, може утицати на квалитет живота, а тиме и на ефикасност лечења. У нашем истраживању, применом стандардизованог 15-димензионални упитника и одређивањем HRQoL скорa, ми смо показали да је квалитет живота значајно лошији код пацијената са ХББ, како пацијената на хемодијализи у односу на пацијенте на конзервативном третману, тако и код пацијената на конзервативном третману у односу на здраве испитанике (161). Смањење квалитета живота, показано и од стране других аутора (162), свакако је последица неприхватања болести од стране пацијената, који бивају психички оптерећени и физички ограничени природом болести и дијализном терапијом. С обзиром да је хемодијализа сама по себи дуготрајна („*time consuming*”), да захтева честе посјете центрима за дијализу и тиме индукује значајне промјене у нормалном начину живота пацијената (ограничења у исхрани, физичкој активности, дисциплинованост, прихватање дијализних машина и др.), код пацијената се очекивано јавља нарушавање квалитета живота (197,198). Карактеристично је смањење квалитета живота у сваком домену: физичком, психолошком, социјалном (социјалне интеракције) као и у окружењу (средици). Знајући ово, у даљем току нашег истраживања анализиран је степен социјалне подршке код пацијената са ХББ, са циљем детаљнијег сагледавања социјалне компоненте квалитета здравља. Очекивано здрави испитаници имали су статистички значајно већу социјалну подршку у односу на пацијенте са ХББ, али зато није утврђена битнија разлика у степену социјалне подршке између двије групе пацијената са ХББ, иако је средња вриједност OSSS-3 била најнижа у групи хемодијализних испитаника. Ово донекле објашњава израженост психопатолошких компликација ХББ за чију патогенезу су битни и бихејвиорални фактори попут лошег квалитета живота, и недостатка социјалне подршке током хемодијализе. У нашем истраживању је показано да пацијенти на хемодијализи имају значајно нижи квалитет живота, и мању средњу вриједност скорa социјалне подршке, што је сагласно извесним студијама у којима је анализирана повезаност социјалне подршке и квалитета живота код пацијената на хемодијализи, као и предиктивни значај степена социјалне подршке за квалитет живота ових пацијената (199,200). Јака социјална подршка (OSSS-3=12–14) била је присутна искључиво код здравих испитаника.

Недовољно разјашњени патофизиолошки аспекти депресивности и анксиозности код ХББ, за које се претпоставља да би могли бити повезани са акумулацијом уремијских токсина, дефицитом нутритивних елемената, електролитним дисбалансом, анемијом, инфламацијом и хроничним стресом, те смањеном неуропластичношћу (53-55), наметнула је потребу за разматрањем повезаности одабраних биохемијских, хематолошких и параметара инфламације са психопатолошким компликацијама болести ХББ, са посебним освртом на β 2-микроглобулин и инфламацију.

Анализа повезаности социо–демографских и клиничких карактеристика испитаника са симптомима депресивности и анксиозности показала је да старост значајно позитивно корелира са PHQ-9 скором, односно да конзумирање цигарета и присуство коморбидитета статистички значајно позитивно корелирају са ВАИ скором код пацијената на хемодијализи. Симптоми депресивности били су израженији код старијих пацијената, а степен исказане анксиозности био је већи код пушача и пацијената са коморбидитетима. У групи пацијената на конзервативном третману, конзумирање цигарета и ВМИ имали су значајан утицај на испољавање депресивности. Занимљиво је да је корелација ВМИ и степена изражености анксиозности била негативна код здравих испитаника, у односу на пацијенте на конзервативном третману код којих је утврђена позитивна корелација. Код здравих испитаника је такође показана позитивна корелација старости са симптомима анксиозности.

До сада публиковани радови указују на значајан утицај нутритивног статуса на испољеност депресивности и анксиозности код пацијената на дијализном режиму (201). Потхрањеност код ХББ настаје као резултат негативног енергетског биланса повезаног са уремичним синдромом и системском хроничном инфламацијом (202). Неадекватна ухрањеност код ХББ повезана је са већом стопом морталитета, а превенција потхрањености смањује ризик од депресивности и анксиозности код пацијената са ХББ (203). С друге стране, и само присуство депресивности може ометати навике у исхрани, у смислу промјене апетита, индукујући појаву потхрањености (204). *Abdulan* сматра да би депресија могла бити последица неухрањености, али код старијих пацијената који су подвргнути хемодијализи (205). У нашем случају, негативна корелација индекса тјелесне тежине и психичког статуса показана је у групи здравих испитаника. Супротно, код пацијената на конзервативном третману ова корелација била је позитивна (већи ВМІ одговара већем степену депресивности), што објашњавамо постојећом метаинфламацијом у склопу метаболичког синдрома (206).

Конзумирање цигарета се показало као значајно за испољавање анксиозности код пацијената на хемодијализи, односно депресивности код пацијената на конзервативном третману. Никотин је један од битнијих фактора за прогресију хроничне болести бубрега који доводи до поремећаја функције ендотелних ћелија, активације фактора раста, пролиферације ћелија мезангијума, поремећаја агрегације тромбоцита, као и поремећаја метаболизма липопротеина и гликозаминогликана (33). Када је у питању значај никотина у патогенези депресивности и анксиозности, претпоставља се да никотин интензивира оксидативни стрес и индукује промјене допаминергичке активности у мозгу. Сагласно овоме, али и нашим резултатима, многе епидемиолошке студије утврдиле су постојање реципрочне везе између пушења и депресије (207,208). Скандинавска група аутора је пак показала да више од половине пушача на дијализи има симптоме депресивности (209).

Што се тиче пола, претходно студије су истакле чешћу појаву психопатолошких компликација ХББ код особа женског пола (210,211), што није био случај са нашим испитаницима.

Анализа односа биохемијског профила са симптомима депресивности и анксиозности у студијској популацији показала је постојање статистички значајне позитивне корелације концентрације урее, креатинина и $\beta 2$ -микроглобулина са присуством симптома депресивности, односно статистички значајне позитивне корелације концентрација урее, креатинина, $\beta 2$ -микроглобулина и укупних протеина са симптомима анксиозности код пацијената на хемодијализи. Супротно, однос концентрације натријума у серуму и степена анксиозности био је негативног карактера. Накнадна подјела пацијената на хемодијализи у зависности од концентрације $\beta 2$ -микроглобулина, потврдила је да веће концентрације $\beta 2$ -микроглобулина одговарају израженијим симптомима депресивности и анксиозности (вриједности корелационих коефицијената биле су веће у подгрупи пацијената који су имали концентрацију $\beta 2 > 30\text{mg/L}$).

Што се тиче пацијената на конзервативном третману, утврђена је статистички значајна позитивна корелација концентрације $\beta 2$ -микроглобулина са присуством симптома депресивности, као и позитивна корелација $\beta 2$ -микроглобулина, мокраћне киселине, калцијума и паратхормона са присуством симптома анксиозности.

Супротно нашим резултатима који недвосмислено упућују на повезаност концентрације урее, креатинина и $\beta 2$ -микроглобулина са психопатолошком симптоматологијом код пацијената на хемодијализи (212), тајванска група аутора је, истражујући повезаност уремијских токсина и депресивности код ХББ, искључила постојање значајније корелације концентрације нивоа урее, $\beta 2$ -микроглобулина и р-

крезол сулфата са присуством депресије (213). Сматрамо да су разлике у резултатима последица различитости у дизајну студија, с обзиром да је поменута група аутора проучавала пацијенте на хемодијализи делећи их у двије групе (депресивни и недепресивни), док се наша студија бавила анализом повезаности различитих степена изражености симптома депресивности (од благе до тешке депресивности). На овај начин омогућена је процјена и оних суптилнијих варијанти психопатолошких поремећаја. Такође, ми смо поред депресивности, пратили и анксиозност код наших пацијената.

У међувремену су публиковани резултати студија у оквиру којих је на анималним моделима показана повезаност β 2-микроглобулина са симптомима депресивности. Показано је да системски или локално дат β 2-микроглобулин у различитим дозама нарушава когнитивну функцију и неурогенезу хипокампуса код мишева (посматрање понашања животиња у лавиринту након апликације β 2-микроглобулина, жртвовање животиња, узимање узорака ткива и имунохистохемијска анализа неурона хипокампадне регије) (113). Све више је доказа да је абнормална неурогенеза блиско повезана са многим менталним поремећајима (214-216), те да је неурогенеза хипокампуса ослабљена код одраслих трансгених животиња које испољавају понашање повезано са депресивношћу и анксиозношћу (115,117). *Smith* и сарадници су мишљења да β 2-микроглобулин иначе промовише когнитивни дисфункцију повезану са старењем, нарушавају неурогенезу код старијих мишева (217).

У том смислу, наша студија би била прва која је потврдила ове резултате анализом пацијената са ХББ, и то посматрањем комплетне популације пацијената на хемодијализи, а потом и анализом подгрупа (зависно од концентрације β 2-микроглобулина), са јасним налазима израженије експресије психопатолошких компликација у групи пацијената са концентрацијом β 2-микроглобулина већом од 30mg/L. Повећана концентрација β 2-микроглобулина могла би бити разлог појаве психопатолошких компликација дијелом и због индукције поремећаја презентације антигена од стране дендритичних ћелија као и поремећаја диференцијације помоћничких Т лимфоцита (218). У сваком случају, дуго се сматрало да неурони немају способност експресије МНС-I, самим тим и β 2-микроглобулина као лаког ланца молекула МНС-I. Постојало је вјеровање да је мозак имунолошки привилегован и да до експресије поменутих молекула долази искључиво у патолошким стањима (109,110). Касније је, култивисањем феталних хипокампаљних неурона *in vitro* и њиховом стимулацијом цитокинима, утврђено да је експресија МНС-I динамички регулисана током развоја мозга. Експресија МНС-I задржава се у специфичним регионима мозга одраслих и то управо у оним регионима који су одговорни за емоционални одговор (хипокампус, амигдале, хипоталамус...) (111,112). Изгледа да је МНС-I експримиран на постсинаптичким мембранама и да ступа у интеракцију са имунолошким рецепторима пресинаптичке регије (219,220), којом приликом инхибира синаптичку активност кроз промјене у промјету глутаматних рецептора и концентрације интрацелуларног калцијума. Ови ефекти бивају додатно потенцирани у стањима оштећења ткива или инфламације, који дисрегулацијом експресије МНС-I, индукују промјене у синаптичкој пластичности (109).

Налаз индиректне корелације натријемије са степеном изражености психопатолошких компликација ХББ код наших пацијената у складу је са литературним подацима који говоре у прилог повезаности метаболизма електролита са симптомима афективних поремећаја (221). Иако механизми деловања који леже у основи ефеката серумског натријума на симптоме депресије и когнитивна оштећења остају нејасни, пронађени су неки индиректни докази. Хипонатријемија која се јавља током хемодијализе повезана је са појавом симптома попут несанице, умора,

недостатка апетита, мучнине, који такође могу бити разлог за појаву депресивности. Поред тога, изгледа да поремећај метаболизма натријума нарушава допаминергичку трансмисију у мозгу. И даље остаје загонетка да ли је хипонатријемја узрок или последица когнитивне дисфункције. Афективни поремећаји код ХББ могу бити последица оштећења неурона услед уремије, што доводи до смањења нивоа натријума у серуму код пацијената на хемодијализи. С друге стране, хипонатремија би могла бити одговорна за промене промјета аминокиселина у мозгу што би могло имати везе са когнитивном функцијом (222).

Када је у питању позитивна корелација концентрације калцијума и паратхормона са присуством симптома анксиозности код пацијената на конзервативном третману, *Massry* је претходно указао на могућност неуротоксичног деловања паратхормона у централном и периферном нервном систему код пацијената у одмаклим фазама ХББ (223). Сагласно нашим резултатима, *Driessen* и коаутори су известили да ХББ пацијенти са депресијом имају значајно више концентрације паратхормона у серуму (224).

У погледу хематолошких параметара, корелациона анализа указала је на статистички значајну негативну корелацију концентрације гвожђа са PHQ-9 скором, као и значајну негативну корелацију концентрације хемоглобина са ВАИ скором код пацијената на хемодијализи. Супротно, апсолутни број неутрофила корелирао је позитивно са PHQ-9 скором. Степен изражености симптома депресије и анксиозности био је већи код пацијената са нижом концентрацијом гвожђа и хемоглобина, односно већим просјечним бројем неутрофилних леукоцита. Слична ситуација забележена је и у групи пацијената на конзервативном третману, тако да лошији хематолошки статус доприноси већем степену депресивности и анксиозности, али без статистички значајних релација. Познато је да је анемија једна од најчешћих компликација ХББ. Ријеч је о поремећају вишефакторске природе, за који је утврђена позитивна повезаност са депресијом у претходно публикованим радовима, како у општој популацији (225), тако и код пацијената у узнапредовалим стадијумима ХББ (226). Сматра се да гвожђе као олигоелемент има важну улогу у одржавању неуролошке функције јер је неопходно за процес мијелинизације и нормално одвијање метаболизма моноамина (227). Такође, повезаност афективних поремећаја са ниском феритином могла би бити резултат нарушене хомеостазе неуротрансмитера (глутамата и γ -аминобутирне киселине) (228). У том погледу резултати које смо добили у нашем истраживању не одступају од налаза других студија (226), који истичу повезаност анемије, али и виших концентрација CRP и феритина са когнитивним поремећајима и неуролошким симптомима код пацијената у узнапредовалом стадијуму ХББ.

И заиста, статистичком обрадом добијених података ми смо показали да степен инфламације исказан кроз концентрацију CRP и индексе NLR и PLR статистички значајно позитивно корелира са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хемодијализи. Иако идентичног карактера, корелациони односи у групи пацијената на конзервативном третману и групи здравих испитаника нису достигле праг статистичке значајности, осим концентрације CRP која је значајно одговарала степену изражености депресије код пацијената на конзервативном третману. Систематски прегледи и мета-анализе указују на то да су концентрације циркулишућег CRP и других маркера запаљења повишене код пацијената са депресијом и генерализованим анксиозним поремећајем у поређењу са здравим контролама (54). Чини се да је веза између депресије и инфламације бидирекционе природе (229). *Rohde* (230) је поставио хипотезу о тзв. „ожиљку депресије“, истичући значај самопроцјене који може довести до неадекватне реакције на дејство различитих стресора (у смислу повећане рањивости), које се манифестује променама у расположењу и депресивним

епизодама. Изгледа да стрес, односно природа болести и хемодијализни режим у случају ХББ, активацијом микроглије и регрутовањем периферних макрофага у мозгу, доводе до афективних поремећаја. Истовремено, макрофаги бивају додатно стимулирани хроничним инфламаторним процесом и подстакнути на секрецију медијатора запаљења (инфламаторних сигнала) који у централном нервном систему индукују поремећај метаболизма моноамина (смањење 5-хидрокситриптамина, серотонина, норепинефрина, допамина, а повећање глутамата), смањују неуропластичност мозга и воде појави афективних поремећаја (55). Раније публиковани резултати указују на позитивну корелацију концентрације CRP и IL-6 са симптомима депресивности код пацијената на хемодијализи (231). У нашој студији потврђени су подаци о повезаности CRP са афективним поремећајима, и то не само са симптомима депресивности већ и са симптомима анксиозности. Осим тога, показан је позитиван однос маркера системске инфламације, NLR и PLR, са психопатолошком симптоматологијом код пацијената на хемодијализи. NLR и PLR се, као што смо раније нагласили, сматрају маркерима великог прогностичког значаја у смислу предикције неповољног исхода болести (односно изражености компликација болести међу којима су и афективни поремећаји), а који значајно корелирају са вриједностима традиционалних маркера запаљења и проинфламаторним цитокинима код пацијената у одмаклим стадијума ХББ (139-142). Иако извесне кохортне студије, које су се бавиле афективним симптомима у општој популацији, сугеришу на то да су серумске концентрације CRP и IL-6 углавном повезане са депресивним, не и анксиозним симптомима (232), ми смо показали да степен инфламације истовремено рефлектује симптоме депресивности и анксиозности код наших пацијената. Вероватно да су карактеристике студијске популације, избор мјерног инструмента, и анализа различитих степена испољености афективних поремећаја (од суптилних до високо изражених) утицале на овакав резултат. Претраживањем литературе у иницијалним фазама нашег истраживања нисмо наишли на податке о значају NLR и PLR за појаву психопатолошких компликација код пацијената са ХББ. Међутим, у августу 2023.године објављен је рукопис *Tutana* и сарадника (233), у коме су приказани резултати студије о повезаности NLR и PLR са симптомима депресије код пацијената на дијализи. У студији су анализирани две групе пацијената, група пацијената са депресијом и група пацијената без депресије, и том приликом је показан предиктивни значај NLR и PLR за појаву депресивности. Оно што се међутим намеће као општи утисак је мали студијски узорак (укупан број испитаника 71), природа студијске популације (анализиран само завршни стадијум ХББ) и хетерогеност студијске популације у погледу терапијског режима (хемо- и перитонеална дијализа) у овом раду. За разлику од поменуте студије, наше истраживање обухватило је и анализу анксиозности, а студијску популацију чинили су пацијенти у различитим стадијумима ХББ (пацијенти на хемодијализи и пацијенти на конзервативном третману). *Feng* (234) је спровео студију пресека у којој је регресионом анализом утврдио да је NLR позитиван предиктор благе и умјерено тешке депресивности код пацијената на хемодијализи, указујући на значај овог индекса као новог биомаркера депресивних поремећаја. Наши резултати додатно поткрепљују овакве налазе, истичући значај и NLR и PLR као маркера афективних поремећаја (не само депресивности) у одмаклим стадијумима ХББ.

Очекивано квалитет живота наших пацијената био је значајно лошији у односу на квалитет контролних испитаника, што је дијелом последица психопатолошких компликација, али и нижег степена социјалне подршке који је показан код пацијената на хемодијализи. Утврђен је значајно слабији квалитет живота у случају већег степена експресије симптома депресивности и анксиозности са статистички значајним

негативним корелацијама умјерено тешке депресивности и умјерене анксиозности на HRQoL скор. У прилог значаја социјалне подршке за квалитет здравља пацијената на дијализном режиму говоре закључци раније спроведених истраживања. Опсежне промене начина живота приликом започињања дијализне терапије и ограничења у вези са начином исхране и уносом течности чини квалитет живота пацијената битно редукованим. Социјална подршка, пре свега подршка породице и супружника, показала се изузетно битном у процесу прихватања болести (235). У ток смислу виши степен перципиране подршке резултирао је бољим квалитетом живота и већом ефикасношћу примјењене терапије код пацијената подвргнутих дијализи (236). Квалитет живота је свакако драгоцен мултидимензиони инструмент за процјену исхода болести, на који утиче низ фактора како ендogene тако и екзогенe природе. Суочавање са агресивном природом болести и постављање питања вредности живота и живљења након увођења дијализне терапије, сумње и страх од неизвесности, само су неки од чиниоца који значајно редукују квалитет живота код ХББ (237).

Имајући ово у виду, приступили смо регресионој анализи прикупљених података како бисмо прецизно утврдили предиктивни значај независних варијабли за појаву депресивности и анксиозности код пацијената на хемодијализи, а тиме и предиктивни значај независних варијабли на квалитет живота за који је претходно показано да је под утицајем психопатолошких компликација ХББ. Најпре је анализиран предиктивни значај биохемијских, хематолошких и параметара инфламације за појаву депресивности и анксиозности код пацијената на хемодијализи уопштено, а потом и предиктивни значај биохемијских, хематолошких и параметара инфламације за појаву клинички значајне депресивности ($RHQ \geq 10$) и клинички значајне анксиозности ($BAI \geq 16$) код пацијената на хемодијализи.

Евалуација демографско–клиничких карактеристика пацијената са ХББ на програму хемодијализе показала је да симптоми депресивности бивају израженији код старијих пацијената (статистички значајан позитиван утицај старости на $RHQ-9$), и пацијената са вишом концентрацијом урее, $\beta 2$ -микроглобулина и холестерола. Симптоми анксиозности израженији су у случају виших концентрација урее, креатинина, мокраћне киселине, $\beta 2$ -микроглобулина, калијума и паратхормона (статистички значајан позитиван утицај на вриједности BAI скорa), као и ниже концентрације натријума у серуму (статистички значајан негативан утицај на вриједности BAI скорa). Сви анализирани параметри инфламације, укључујући и апсолутни број неутрофилних леукоцита, позитивни су показатељи изражености психопатолошке симптоматологије (депресивности и анксиозности) код пацијената на хемодијализи. Односно, посматрано са аспекта клинички значајне депресивности утврђено је да су старост, концентрација урее, концентрација $\beta 2$ -микроглобулина, CRP, NLR и PLR позитивни предиктори експресије депресивности. На основу вриједности количника шансе (*odds ratio*) закључено је да су најпре NLR па потом $\beta 2$ -микроглобулин најснажнији предиктори клинички значајне депресивности. Генерално, године живота, као и пораст концентрације урее, $\beta 2$ -микроглобулина, концентрације CRP, вредности NLR и PLR, повећавају ризик од појаве депресивне симптоматологије код пацијената на хемодијализи. Након утврђивања статистички значајних предиктора клиничке депресивности код наших пацијената, конструисањем ROC крива детерминисане су *cut off* вриједности за горе споменуте предикторе. У том смислу, показано је да су позитивни предиктори клинички значајне депресивности код наших пацијената: 1) старост преко 63 године, 2) концентрација урее већа од 23,8 mmol/L, 3) концентрација $\beta 2$ -микроглобулина већа од 24,1 mg/L, 4) концентрација CRP већа од 1,9 mg/L, 5) вриједност NLR индекса већа од 1,952, као и 6) вриједност PLR индекса већа од 207,368.

Када је у питању клинички значајна анксиозност применом логистичке регресије показано је да су симптоми анксиозности били израженији код пацијената са вишим концентрацијама урее, креатинина, мокраћне киселине, β 2-микроглобулина, калијума, CRP, већим апсолутним бројем неутрофилних леукоцита, и вриједностима NLR и PLR индекса. Супротно, ниже вриједности серумског натријума повећавају шансу за појаву клинички значајне анксиозности. На основу вриједности количника шансе (*odds ratio*) закључено је да су најпре NLR па потом калијум, CRP и β 2-микроглобулин најснажнији предиктори клинички значајне анксиозности. Генерално, пораст концентрације урее, креатинина, мокраћне киселине, β 2-микроглобулина, калијума, CRP, већи апсолутни број неутрофилних леукоцита, и веће вриједности NLR и PLR индекса повећавају ризик од појаве анксиозне симптоматологије код пацијената на хемодијализи. Након утврђивања статистички значајних предиктора клиничке анксиозности, конструисањем ROC крива детерминисане су *cut off* вриједности за горе споменуте предикторе. У том смислу, показано је да су позитивни предиктори клинички значајне анксиозности код наших пацијената: 1) концентрација урее већа од 29,9 mmol/L, 2) концентрација креатинина већа од 1001,0 μ mol/L, 3) концентрација мокраћне киселине већа од 365,0 μ mol/L, 4) концентрација β 2-микроглобулина већа од 29,6 mg/L, 5) концентрација натријума нижа од 137,0 mmol/L, 6) концентрација калијума виша од 5,1 mmol/L, 7) апсолутни број неутрофилних леукоцита већи од $4,94 \times 10^9/L$, 8) концентрација CRP већа од 4,5 mg/L, 9) вриједност NLR већа од 3,762, као и 10) вриједност PLR већа од 267,55.

Показано је да је старост један од позитивних предиктора клинички значајне депресивности, тако да се вероватноћа за појаву депресивности код наших пацијената повећава за 1,038 пута за сваку додатну годину живота. До сада спроведене студије су такође истакле предиктивни значај старости за испољавање когнитивних поремећаја код пацијената на хемодијализи (238), истичући да су когнитивне слабости код старих последица тзв. физиолошке инволуције/атрофије мозга. Такође, утврђено је да вероватноћа за појаву депресивне симптоматологије код наших пацијената расте за 1,111 пута односно за 1,735 пута за свако јединично повећање концентрације урее и β 2-микроглобулина. *Qawaqzeh* и сарадници су управо утврдили да су уреа, креатинин и старост позитивни предиктори депресивности код хемодијализе (239). По први пут у нашој студији показан је предиктивни значај β 2-микроглобулина за испољавање депресивности, али и анксиозности код пацијената на хемодијализи (212), за који је раније установљено да има значајну улогу у неурогенези хипокампуса на анималним моделима (113). Сви анализирани маркери инфламације показали су се значајним предикторима депресивног расположења: јединични пораст концентрације CRP повећава вероватноћу испољавања депресивности за 1,296 пута, односно јединични пораст вриједности индекса NLR и PLR повећавају вероватноћу за испољавање депресивности за 1,691 и 1,009 пута. У досадашњим истраживањима указано је на блиску корелацију симптома депресије са маркерима запаљења, као и на значај про- и антиинфламаторног баланса за појаву депресије код пацијената на хемодијализи (231,240). *Hung* је сугерисао да су нивои CRP најзначајнији предиктори морталитета пацијената на дијализи (241). У нашем случају најснажнији инфламаторни предиктор за појаву депресивног расположења био је NLR. Резултати су у сагласности са студијом пресека коју је спровео *Feng* (234) у којој је утврдио да је NLR биомаркер депресивне симптоматологије, као што је раније и поменуто. Иначе, до сада су ови индекси махом проучавани као предиктори исхода болести, што се индиректно може повезати и са психопатолошким компликацијама ХББ, имајући у виду да значајно доприносе редукцији квалитета живота и очекивано скраћењу животног вјека оболелих.

Када је у питању анксиозност, показано је да вероватноћа за испољавање анксиозности код наших пацијената расте и то за 1,102 пута (уреа), 1,004 пута (креатинин), 1,010 пута (мокраћна киселина) и 1,524 пута (β 2-микроглобулин) за сваки јединични пораст концентрације урее, креатинина, мокраћне киселине и β 2-микроглобулина. β 2-микроглобулин се у овој групи параметара показао као најзначајнији предиктор анксиозности. Раније публиковани подаци говоре у прилог прогностичког значаја урее, креатинина, трајања хемодијализе и броја недељних сесија на степен испољености депресивно–анксиозних симптома (239). Свакако, није утврђиван прогностички значај β 2-микроглобулина, бар када је у питању анксиозност.

Слично као и код депресивности, указано је на значај свих параметара инфламације за анксиозно понашање код пацијената на хемодијализи, тако да се као најснажнији предиктор овог афективног поремећаја показао NLR (повећање вероватноће испољавања анксиозности за 2,140 пута при јединичном порасту вриједности индекса), потом CRP (повећање вероватноће испољавања анксиозности за 1,457 пута при јединичном порасту концентрације CRP) и PLR (повећање вероватноће испољавања анксиозности за 1,012 пута при јединичном порасту вриједности индекса). Степен електролитног дисбаланса, представљен хиперкалијемijом, као и апсолутни број неутрофилних леукоцита били су такође на списку значајних предиктора анксиозности. С обзиром на патофизиолошке последице хиперкалијемije у смислу повећане неуро–мишићне раздражљивости услед деполаризације мембрана односно редукције негативности мировног мембранског потенцијала, овакав налаз позитивног утицаја дискалијемije на испољавање анксиозности за нас је био очекиван (повећање вероватноће испољавања анксиозности за 1,754 пута за сваки јединични пораст концентрације калијума у серуму).

Из свега изнетог следи да су нашом студијом детектовани извесни предиктори депресивности и анксиозности код пацијената са хроничном болешћу бубрега на хемодијализи. Сходно томе, биохемијски, хематолошки и параметри инфламације за које смо показали статистички значајан утицај на психопатолошке компликације ХББ могли би постати део стратегије за скрининг депресивности и анксиозности у форми званичних мјерних алата у области психонефрологије. Благовремено утврђивање поремећаја менталног статуса и сагледавање психосоцијалних потреба оболелих свакако даје допринос унапређењу квалитета живота и постизању жељеног исхода кроз индивидуализацију терапијског приступа и адекватну интеграцију пацијената са ХББ у друштвену заједницу.

ЗАКЉУЧЦИ

6. ЗАКЉУЧЦИ

1. Постоје статистичке значајне разлике у погледу социо–демографских карактеристика и коморбидитета између појединих група обухваћених студијом, и то тако да:
 - ✓ Пацијенти са ХББ на хроничном програму хемодијализе имају значајно мање вриједности индекса тјелесне тежине, значајно више вриједности систолног крвног притиска, а ниже вриједности јачине гломерулске филтрације у односу на пацијенте са ХББ на конзервативном третману и здраве испитанике;
 - ✓ Учесталост исхемијске болести срца, периферне васкуларне болести, конгестивне срчане слабости и цереброваскуларне болести значајно је већа код пацијената са ХББ на хроничном програму хемодијализе у односу на пацијенте са ХББ на конзервативном третману.
2. Постоје статистичке значајне разлике у погледу биохемијских параметара између појединих група обухваћених студијом, и то тако да:
 - ✓ Пацијенти са ХББ на хроничном програму хемодијализе имају значајно већу просјечну концентрацију урее, креатинина, и $\beta 2$ -микроглобулина у односу на пацијенте са ХББ на конзервативном третману и здраве испитанике;
 - ✓ Највећи проценат пацијената на хроничном програму хемодијализе има концентрацију $\beta 2$ -микроглобулина ≤ 30 mg/L (79,5%), док је код осталих 18 (20,5%) испитаника она >30 mg/L.
 - ✓ У погледу електролитног састава утврђено је да пацијенти на хроничном програму хемодијализе имају статистички значајно ниже вриједности концентрације натријума и калцијума, односно статистички значајно више вриједности концентрације калијума, фосфата и паратхормона у односу на пацијенте на конзервативном третману и здраве испитанике.
3. Постоје статистичке значајне разлике у погледу хематолошких параметара између појединих група обухваћених студијом, и то тако да:
 - ✓ Пацијенти са ХББ на хроничном програму хемодијализе имају значајно нижу средњу вриједност концентрације хемоглобина, концентрације гвожђа и броја еритроцита у односу на пацијенти са ХББ на конзервативном третману и здраве испитанике;
 - ✓ Средње вриједности укупног броја леукоцита, неутрофила, лимфоцита и тромбоцита биле су сличне у двије групе пацијената са ХББ, али значајно мање у односу на здраве контроле.
4. Постоје статистичке значајне разлике у погледу параметара инфламације између појединих група обухваћених студијом, и то тако да:
 - ✓ Пацијенти са ХББ на хроничном програму хемодијализе имају значајно већу средњу вриједност концентрације CRP-а и вриједност NLR индекса у односу на на пацијенти са ХББ на конзервативном третману и здраве испитанике;
 - ✓ Средње вриједности PLR индекса сличне су у двијема групе пацијената са ХББ, али с друге стране значајно веће у односу на вриједности забележене код здравих испитаника.

5. Постоје статистички значајне разлике у изражености симптома депресивности и анксиозности између појединих група обухваћених студијом, и то тако да:
- ✓ Пацијенти на хроничном програму хемодијализе имају значајно израженије симптоме депресивности у односу на пацијенте на конзервативном третману и здраве испитанике, и то тако да највећи проценат пацијената показује умјерено изражене (35,2%) те благо изражене (29,5%) симптоме депресивности.
 - ✓ Пацијенти на хроничном програму хемодијализе имају значајно израженије симптоме анксиозности у односу на пацијенте на конзервативном третману и здраве испитанике, и то тако да је клинички значајна анксиозност била присутна код 27,2% хемодијализне популације. Посматрано у односу на степен изражености симптома анксиозности, највећи проценат пацијената на хемодијализи има симптоме минималне (39,8%) па потом благе анксиозности (33%).
6. Демографске карактеристике, клинички параметри повезани са хемодијализом и коморбидитети код пацијената са ХББ условљавају разлике у присуству симптома депресивности и анксиозности, и то тако да:
- ✓ Старост значајно утиче на испољавање симптомима депресивности (са годинама живота расте степен исказане депресивности), а конзумирање цигарета и присуство коморбидитета значајно утичу на степен испољености анксиозности код пацијената на хемодијализи;
 - ✓ Јачина гломерулске филтрације и ефикасност хемодијализе показују негативну, а дужина примене хемодијализне терапије позитивну корелацију са степеном присуства симптома депресивности и анксиозности, али без статистички значајне повезаности.
 - ✓ У групи пацијената на конзервативном третману израженост симптома депресивности већа је код пацијената који конзумирају цигарете, као и код оних са већим индексом тјелесне масе.
7. Концентрација одабраних биохемијских параметара значајно корелира са симптомима депресивности и анксиозности код пацијената са ХББ на програму хемодијализе, и то тако да:
- ✓ Постоји статистички значајна позитивна корелација концентрације урее, креатинина и β_2 -микроглобулина са присуством симптома депресивности, односно статистички значајна позитивна корелација концентрације урее, креатинина, β_2 -микроглобулина и укупних протеина са присуством симптома анксиозности код пацијената на хемодијализи.
 - ✓ На основу анализе корелационих коефицијената, слиједи да је степен повезаности концентрације β_2 -микроглобулина са симптомима депресивности и анксиозности већи у подгрупи пацијената са $\beta_2 > 30\text{mg/L}$.
 - ✓ У групи пацијената на конзервативном третману постоји позитивна корелација концентрације β_2 -микроглобулина са присуством симптома депресивности, односно статистички значајна позитивна корелација концентрације мокраћне киселине, β_2 -микроглобулина, калцијума и паратхормона са присуством симптома анксиозности.

8. Концентрација одабраних хематолошких параметара значајно корелира са симптомима депресивности и анксиозности код пацијената са ХББ на програму хемодијализе, и то тако да:
- ✓ Постоји статистички значајна негативна корелација концентрација гвожђа са присуством симптома депресивности и анксиозности, као и значајна негативна корелација концентрације хемоглобина са присуством симптома анксиозности код пацијената на хроничном програму хемодијализе;
 - ✓ Апсолутни број неутрофилних леукоцита показује значајну позитивну корелацију са присуством симптома депресивности код пацијената на хемодијализи.
9. Концентрација одабраних параметара инфламације значајно корелира са симптомима депресивности и анксиозности код пацијената са ХББ на програму хемодијализе, и то тако да:
- ✓ Степен инфламације (исказан концентрацијом CRP, и NLR, PLR индекси) позитивно корелира са присуством симптома депресивности и анксиозности код пацијената на хемодијализи;
 - ✓ У групи пацијената на конзервативном третману постоји статистички значајна позитивна корелација концентрације CRP са присуством симптома депресивности.
10. Пацијенти са ХББ на програму хемодијализе имају слабији квалитет живота (процјењен на основу вриједности HRQoL скорa) у односу на групу пацијената са ХББ на конзервативној терапији и контролну групу здравих испитаника.
11. Присуство депресивности и анксиозности значајно редукује квалитет живота пацијената са ХББ на програму хемодијализе.
12. У односу на степен исказане психопатолошке симптоматологије, утврђена је статистички значајна негативна корелација умјерено тешке депресивности, односно умјерене анксиозности на квалитет живота пацијената на програму хемодијализе.
13. Није показана статистички значајна разлика у степену социјалне подршке између групе пацијената на хемодијализи и групе пацијената на конзервативном третману, али је зато подршка пацијентима била значајно мања у односу на степен социјалне подршке код здравих испитаника. Највећи проценат пацијената на хемодијализи (62,5%) имао је умјерену социјалну подршку.
14. Применом регресионе анализе утврђен је предиктивни значај одговарајућих параметара на појаву клинички значајне депресивности односно клинички значајне анксиозности код пацијената са ХББ на програму хемодијализе, и то:
- ✓ Позитивни предиктивни значај старости (*cut off* вриједност 63 године), концентрације урее (*cut off* вриједност 23,8 mmol/L), концентрације β 2-микроглобулина (*cut off* вриједност 24,1 mg/L), CRP-а (*cut off* вриједност 1,9 mg/L), NLR-а (*cut off* вриједност 1,952) и PLR-а (*cut off* вриједност 207,368) на појаву депресивности;

- ✓ Позитивни предиктивни значај концентрације урее (*cut off* вриједност 29,9 mmol/L), концентрације креатинина (*cut off* вриједност 1001,0 μ mol/L), концентрације мокраћне кисјелине (*cut off* вриједност 365,0 μ mol/L), концентрације β 2-микроглобулина (*cut off* вриједност 29,6 mg/L), концентрације калијума (*cut off* вриједност 5,1 mmol/L), броја неутрофила (*cut off* вриједност $4,94 \times 10^9$ /L), концентрације CRP-а (*cut off* вриједност 4,5 mg/L), NLR-а (*cut off* вриједност 3,762) и PLR-а (*cut off* вриједност 267,55) на појаву анксиозности.

ЛИТЕРАТУРА

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225): 709–733.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; Suppl 3: 19–62.
3. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5): 713–735.
4. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013; 382(9889): 339–352.
5. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389 (10075): 1238–1252.
6. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0158765.
7. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:515–533.
8. Hecking M, Bieber BA, Ethier J, et al. Sex-specific differences in hemodialysis prevalence and practices and the male-to-female mortality rate: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *PloS Med* 2014; 11: e1001750.
9. Luttropp K, Lindholm B, Carrero JJ, Glorieux G, Schepers E, Vanholder R, Schalling M, Stenvinkel P, Nordfors L. Genetics/Genomics in chronic kidney disease--towards personalized medicine? *Semin Dial* 2009; 22(4): 417–422.
10. Smyth LJ, Duffy S, Maxwell AP, McKnight AJ. Genetic and epigenetic factors influencing chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307: F757–F76.
11. Nicholas SB, Kalantar-Zadeh K, Norris KC. Racial disparities in kidney disease outcomes. *Semin Nephrol* 2013; 33:409–415.
12. Norris KC, Mensah GA, Boulware LE, et al. Age, race and cardiovascular outcomes in African American veterans. *Ethn Dis* 2016; 26: 305–314.
13. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241(1): F85–93.
14. Moorhead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2(8311):1309–1311;
15. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2221–2228.
16. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; 163(12): 1417–1429;
17. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379(9811): 165–180.
18. Agarwal A, Nath KA. Pathophysiology of Chronic Kidney Disease Progression: Organ and Cellular Considerations. In: Paul L. Kimmel, Mark E. Rosenberg, Chronic Renal Disease (Second Edition). Academic Press, 2020, Pages 263–278, ISBN 9780128158760.
19. Hauser P, Oberbauer R. Tubular apoptosis in the pathophysiology of renal disease. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2002; 114(15-16): 671–677.
20. Gu Y-Y, Liu X-S, Huang X-R, Yu X-Q and Lan H-Y. Diverse Role of TGF- β in Kidney Disease *Front Cell Dev Biol* 2020; 8:123.
21. Wang, W, Koka V, and Lan HY. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases. *Nephrology* 2005b; 10: 48–56.

22. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019; 96: 1048–1050.
23. Evans M, Lewis RD, Morgan AR, Whyte MB, Hanif W, Bain SC, Davies S, Dashora U, Yousef Z, Patel DC, Strain WD. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther* 2022; 39(1): 33–43.
24. Wang Z, Yang T, Fu H. Prevalence of diabetes and hypertension and their interaction effects on cardio-cerebrovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2021; 21: 1224.
25. Thomas B, Matsushita K, Abate KH, Al-Aly Z, Ärnlöv J, Asayama K, et al. Global Burden of Disease 2013 GFR Collaborators; CKD Prognosis Consortium; Global Burden of Disease Genitourinary Expert Group. Global cardiovascular and renal outcomes of reduced GFR. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(7): 2167–2179.
26. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2504–2511.
27. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395: 709–733.
28. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392: 2052–2090.
29. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, Kazancioglu R, Köttgen A, Nangaku M, Powe NR, White SL, Wheeler DC, Moe O. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* 2017; 7(2): 122–129.
30. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. *Pathophysiological Insights and Therapeutic Options*. *Circulation* 2021; 143: 1157–1172.
31. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83: 1010–1016.
32. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 863–870.
33. Dejan S. Petrović: Hronična bolest bubrega u kliničkoj praksi, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, 2014; ISBN: 978-86-7760-098-3.
34. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16(10): 573–585.
35. Yeates K, Zhu N, Vonesh E, Trpeski L, Blake P, Fenton S. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(9): 3568–3575.
36. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. *Nat Rev Nephrol* 2022; 18: 378–395.
37. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. *Cureus* 2017; 9(8): e1603.
38. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Andrusev AM, Aparicio-Madre MI, Arribas Monzón FE, Åsberg A, Barbullushi M, Beltrán P, Bonthuis M, Caskey FJ, Castro de la Nuez P, Cernevskis H, De Meester J, Finne P, Golan E, Heaf JG, Hemmelder MH, Ioannou K, Kantaria N, Komissarov K, Korejwo G, Kramar R, Lassalle M, Lopot F, Macário F, Mackinnon B, Pálsson R, Pechter Ü, Piñera VC, Santiuste de Pablos C, Segarra-Medrano A, Seyahi N, Slon Roblero MF, Stojceva-Taneva O, Vazellov E, Winzeler R, Ziginiskiene E, Massy Z, Jager KJ. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant

- Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2016: a summary. *Clin Kidney J* 2019; 12(5): 702–720.
39. Tentori F, Zhang J, Li Y, Karaboyas A, Kerr P, Saran R, Bommer J, Port F, Akiba T, Pisoni R, Robinson B. Longer dialysis session length is associated with better intermediate outcomes and survival among patients on in-center three times per week hemodialysis: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(11): 4180–4188.
 40. Brunelli SM, Chertow GM, Ankers ED, Lowrie EG, Thadhani R. Shorter dialysis times are associated with higher mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 77(7): 630–636.
 41. Bradbury BD, et al. Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 89–99.
 42. Lewis AL, Stabler KA, Welch JL. Perceived informational needs, problems, or concerns among patients with stage 4 chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J* 2010; 37(2): 143–148.
 43. Unruh ML, Hess R. Assessment of health-related quality of life among patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14(4): 345–352.
 44. Kaufman SE. The increasing importance of quality of life research. *Clin Res* 2001; 1: 18–22.
 45. Elhadad AA, Ragab AZE, Atia SAA. Psychiatric comorbidity and quality of life in patients undergoing hemodialysis. *Middle East Current Psychiatry* 2020; 27: 9.
 46. Levy NB. What is psychonephrology? *J Nephrol* 2008; 21(Suppl 13): S51–3.
 47. Kimmel PL, Cukor D. Anxiety Symptoms in Patients Treated With Hemodialysis: Measurement and Meaning. *AJKD* 2019; 74 (2): 145–147.
 48. Goh ZS, Griva K. Anxiety and depression in patients with end-stage renal disease: impact and management challenges – a narrative review. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11: 93–102.
 49. Cremasco GS, Baptista MN. Depression and chronic kidney disease: an integrative literature review. *Revista Psicologia* 2018; 20(3): 360–376.
 50. Shirazian S. Depression in CKD: Understanding the Mechanisms of Disease. *Kidney Int Rep* 2019; 4: 189–190.
 51. Silva Junior GB, Barbosa AM, Sliva GB, Saliva LN, Lima GR, Saliva TG, et al. Depressive symptoms in chronic kidney disease: A comparison between patients on dialysis versus conservative treatment. *Nefrología Latinoamericana* 2017; 14(4): 153–159.
 52. Wang WL, Liang S, Zhu FL, Liu JQ, Wang SY, Chen XM, Cai GY. The prevalence of depression and the association between depression and kidney function and health-related quality of life in elderly patients with chronic kidney disease: a multicenter cross-sectional study. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 905–913.
 53. Shatz CJ. MHC Class I: an unexpected role in neuronal plasticity. *Neuron* 2009; 64(1): 40–45.
 54. Ye Z, Kappelmann N, Moser S, Smith GD, Burgess S, Jones PB, Khandaker GM. Role of inflammation in depression and anxiety: Tests for disorder specificity, linearity and potential causality of association in the UK Biobank. *E Clinical Medicine* 2021; 38: 100992.
 55. Rhie SJ, Jung EY, Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J Exerc Rehabil* 2020; 16(1): 2–9.
 56. World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
 57. Davison GC, Neale JM. *Abnormal Psychology*. 8th ed. New York: John Wiley; 2004.
 58. Wa Wang L-J, Chen C-K. The Psychological impact of hemodialysis on patients with chronic renal failure. In: *Renal failure-the facts*; 2012. InTech.
 59. Kimmel PL. Psychosocial factors in dialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59:1599–1613.

60. Sonikian M, Metaxaki P, Papavasileiou D, et al. Effects of interleukin-6 on depression risk in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 303–308.
61. Silva Junior GB, Daher EF, Buosi AP, Lima RS, Lima MM, Silva EC, et al. Depression among patients with endstage renal disease in hemodialysis. *Psychol Health Med* 2014; 19: 547–551.
62. Anderson BM, Qasim M, Correa G, Evison F, Gallier S, Ferro CJ, Jackson TA, Sharif A. Depression is associated with frailty and lower quality of life in haemodialysis recipients, but not with mortality or hospitalization. *Clin Kidney J.* 2022; 16(2): 342–354.
63. Andrade CP, Sesso RC. Depression in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Psychology* 2012; 3: 974–978.
64. Amira O. Prevalence of symptoms of depression among patients with chronic kidney disease. *Nigerian J Clin Pract* 2011; 14: 460–463.
65. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* 2013; 84: 179–191.
66. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13: 7–23.
67. Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 741–752.
68. Chilcot J, Wellsted D, Da Silva-Gane M, et al. Depression on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 108(4): c256-64.
69. Khan A, Khan AH, Adnan AS, Syed Sulaiman SA, Mushtaq S. Prevalence and predictors of depression among hemodialysis patients: a prospective follow-up study. *BMC Public Health* 2019; 19: 531.
70. Cukor D, Fruchter Y, Ver Halen N, et al. A preliminary investigation of depression and kidney functioning in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2012; 122(3-4): 139–145.
71. Belayev LY, Mor MK, Sevic MA, et al. Longitudinal associations of depressive symptoms and pain with quality of life in patients receiving chronic hemodialysis. *Hemodial Int* 2015; 19: 216–224.
72. Farrokhi F, Abedi N, Beyene J, et al. Association between depression and mortality in patients receiving long-term dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 623–635.
73. Boulware LE, Liu Y, Fink NE, et al. Temporal relation among depression symptoms, cardiovascular disease events, and mortality in end-stage renal disease: contribution of reverse causality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 496–504.
74. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Ed., Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
75. Stein MB, Sareen J: Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med* 2015; 373: 2059–2068.
76. Cohen SD, Cukor D, and Kimmel PL. Anxiety in Patients Treated with Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2250–2255.
77. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14(1):82–99.
78. Cukor D, Coplan J, Brown C, Peterson RA, Kimmel PL. Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1752–1758.
79. Schouten RW, Nadort E, Harmse V, Honig A, van Ballegooijen W, Broekman BFP, Siegert CEH. Symptom dimensions of anxiety and their association with mortality, hospitalization and quality of life in dialysis patients. *J Psychosom Res* 2020; 133: 109995.

80. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, Veis JH. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2093–2098.
81. González-De-Jesús LN, Sánchez-Román S, Morales-Buenrostro LE, et al. Assessment of emotional distress in chronic kidney disease patients and kidney transplant recipients. *Rev Invest Clin* 2011; 63(6): 558–563.
82. Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP. The impact of treatment transitions between dialysis and transplantation on illness cognitions and quality of life – a prospective study. *Br J Health Psychol* 2012; 17(4): 812–827.
83. Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2:678–687.
84. Kimmel PL, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: Tools, correlates, outcomes, and needs. *Semin Dial* 2005; 18:1–97.
85. Kimmel PL. Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin JAmSoc Nephrol* 2008; 3: 1752–1758.
86. Loosman WL, Rottier MA, Honig A, Siegert CE. Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2015; 16(1): 155.
87. Iwata K, Matsuura T, Sakurai K, Nakagawa A, Goto Y. High-resolution crystal structure of beta2-microglobulin formed at pH 7.0. *J Biochem* 2007; 142:413–419.
88. Maenaka K, Jones EY. MHC superfamily structure and the immune system. *Curr Opin Struct Biol* 1999; 9: 745–753.
89. Zijlstra M, Bix M, Simister NE, Loring JM, Raulet DH, Jaenish R. Beta 2-microglobulin deficient mice lack CD4-8+ cytolytic T cells. *Nature* 1990; 344: 742–746.
90. Cox J, Yewdell J, Eisenlohr L, Johnson P, Bennink J. Antigen presentation requires transport of MHC class I molecules from the endoplasmic reticulum. *Science* 1990; 247:715–718.
91. Perarnau B, Siegrist C-A, Gillet A, Vincent C, Kimura S, Lemonnier FA. Beta 2-microglobulin restriction of antigen presentation. *Nature* 1990; 346: 751–754.
92. Forman DT. Beta-2 microglobulin – an immunogenetic marker of inflammatory and malignant origin. *Ann Clin Lab Sci* 1982; 12: 447–452.
93. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: from experimental models to human disease. *Kidney Int* 2016; 89: 58–67.
94. Berggard I, Bearn AG. Isolation and properties of a low molecular weight β 2-globulin occurring in human biological fluids. *J Biol Chem* 1968; 243: 4095–4103.
95. Ke S, Cheng X-Y, Zhang J-Y, Jia W-J, Li H, Luo H-F, et al. Estimation of the benchmark dose of urinary cadmium as the reference level for renal dysfunction: a large sample study in five cadmium polluted areas in China. *BMC Public Health* 2015; 15: 656;
96. Rybakowski JK, Abramowicz M, Chłopocka-Wozniak M, Czekalski S. Novel markers of kidney injury in bipolar patients on long-term lithium treatment. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 615–618.
97. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neirynck N, Glorieux G, Lemke HD, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int* 2012; 82: 1297–1303.
98. Foster MC, Coresh J, Hsu C-Y, Xie D, Levey AS, Nelson RG, et al. Serum β -trace protein and β 2-microglobulin as predictors of ESRD, mortality, and cardiovascular disease in adults with CKD in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(1): 68–76.

99. Wu H-C, Lee L-C, Wang W-J. Associations among serum beta 2 microglobulin, malnutrition, inflammation, and advanced cardiovascular event in patients with chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2017; 31(3): e22056.
100. Okuno S, Ishimura E, Kohno K, et al. Serum beta 2-microglobulin is a significant predictor of mortality in maintenance of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 571–577.
101. Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum Beta-2 Microglobulin Levels Predict Mortality in Dialysis Patients: Results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546–555.
102. Mumtaz A, Anees M, Bilal M, Ibrahim M. Beta-2 Microglobulin Levels in Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21(4): 701–706.
103. Al-Taei IK, Al-Safar JJ, Al-Falahi YS, Al-Shamma IA. The clinical significance of β 2-microglobulin in end-stage renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; 14(4): 492–496.
104. Alhomrany MA, Khan MR, Adzaku F, Harding MG. Carpal tunnel syndrome in hemodialysis patients: Early detection by electroneurophysiological studies. 2001; 6(6): 259–262.
105. Sedighi O, Abediankenari S, Omranifar B. Association between plasma Beta-2 microglobulin level and cardiac performance in patients with chronic kidney disease. *Nephro Urol Mon* 2014; 7: e23563.
106. Amighi J, Hoke M, Mlekusch W, et al. Beta 2 microglobulin and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 1826–1833.
107. Wilson AM, Kimura E, Harada RK, et al. Beta2-microglobulin as a biomarker in peripheral arterial disease: proteomic profiling and clinical studies. *Circulation* 2007; 116: 1396–1403.
108. Ikee R, Honda K, Oka M, et al. Association of heart valve calcification with malnutrition-inflammation complex syndrome, beta-microglobulin, and carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 464–468.
109. Neumann H, Schmidt H, Cavalie A, Jenne D, Wekerle H. Major histocompatibility complex (MHC) class I gene expression in single neurons of the central nervous system: differential regulation by interferon (IFN)-gamma and tumor necrosis factor (TNF)-alpha. *J Exp Med* 1997; 185: 305–316.
110. Rall GF, Mucke L, Oldstone MB. Consequences of cytotoxic T lymphocyte interaction with major histocompatibility complex class I-expressing neurons in vivo. *J Exp Med* 1995; 182: 1201–1212.
111. Corriveau RA, Huh GS, Shatz CJ. Regulation of Class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. *Neuron* 1998; 21: 505–520.
112. Huh GS, Boulanger, Du HLM, Riquelme P, Brotz TM, Shatz CJ. Functional requirement for Class I MHC in CNS development and plasticity. *Science* 2000; 290: 2155–2159.
113. Zhang P, Zeng D, Yi Y-L, Tang Y-Y, Zou W, Yang X-F, Wang C-Y, Tang X-Q. β 2-microglobulin induces depressive- and anxiety-like behaviors in rat. *PLoS ONE* 2018; 13(5): e0198027.
114. Taliaz D, Stall N, Dar DE, Zangen A. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2010; 15(1): 80–92.
115. Snyder JS, Soumier A, Brewer M, Pickel J, Cameron HA. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 2011; 476(7361): 458–461.

116. Revest JM, Dupret D, Koehl M, Funk-Reiter C, Grosjean N, Piazza PV, et al. Adult hippocampal neurogenesis is involved in anxiety-related behaviors. *Mol Psychiatry* 2009; 14(10): 959–967.
117. Fuss J, Ben Abdallah NM, Hensley FW, Weber KJ, Hellweg R, Gass P. Deletion of Running-Induced Hippocampal Neurogenesis by Irradiation Prevents Development of an Anxious Phenotype in Mice. *PLoS One* 2015; 5(9): 12769–12783.
118. Bennett MJ, Lebron JA, Bjorkman PJ. Crystal structure of the hereditary hemochromatosis protein HFE complexed with the transferrin receptor. *Nature* 2000; 403: 46–53.
119. Zhang J, Sokal I, Peskind ER, Quinn JF, Jankovic J, Kenney C, et al. CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol* 2008; 129(4): 526–529.
120. Carrette O, Demalte I, Scherl A, Yalkinoglu O, Corthals G, Burkhard P, et al. A panel of cerebrospinal fluid potential biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Proteomics* 2003; 3(8): 1486–1494.
121. Lamers F, Bot M, Jansen R, Chan MK, Cooper JD, Bahn S, et al. Serum proteomic profiles of depressive subtypes. *Transl Psychiatry*. 2016; 6(7): e851.
122. Zheng P, Wang Y, Chen L, Yang Du, Meng HQ, Zhou DX, et al. Identification and validation of urinary metabolite biomarkers for major depressive disorder. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12(1): 207–214.
123. Ramsey JM, Cooper JD, Bot M, Guest PC, Lamers F, Weickert CS, et al. Sex Differences in Serum Markers of Major Depressive Disorder in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *PLoS One* 2016; 11(5): e0156624.
124. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012; 64(2): 238–258.
125. Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, Antonelli C, Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol*. 2005; 192(2): 348–356.
126. Hsu HJ, Yen CH, Wu IW, Hsu KH, Chen CK, Sun CY, Chou CC, Chen CY, Tsai CJ, Wu MS, et al. The association of uremic toxins and inflammation in hemodialysis patients. *PLoS One* 2014; 9: e102691.
127. Li G, Ma H, Yin Y, Wang J. RP, IL-2 and TNF- α level in patients with uremia receiving hemodialysis. *Mol Med Rep* 2018; 17: 3350–3355.
128. Poole S, Bird TA, Selkirk S, Gaines-Das RE, Choudry Y, Stephenson SL, et al. Fate of injected interleukin 1 in rats: Sequestration and degradation in the kidney. *Cytokine* 1990; 2: 416–422.
129. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, et al. C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 2002; 91: 594–600.
130. Pecoits-Filho R, Goncalves S, Barberato SH, Bignelli A, Lindholm B, Riella MC, et al. Impact of Residual Renal Function on Volume Status in Chronic Renal Failure. *Blood Purif* 2004; 22: 285–292.
131. Rahmati MA, Craig RG, Homel P, Kaysen GA, Levin NW. Serum markers of periodontal disease status and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 983–989.
132. Heidland A, Sebekova K, Schinzel R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 1): S100–106.
133. Pereira BJ. Cytokine production in patients on dialysis. *Blood Purif* 1995; 13: 135–146.
134. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549–1557.

135. Girndt M, Kaul H, Sester U, Ulrich C, Sester M, Georg T, et al. Anti-inflammatory interleukin-10 genotype protects dialysis patients from cardiovascular events. *Kidney Int* 2002; 62: 949–955.
136. Ozaki K, Inoue K, Sato H, Iida A, Ohnishi Y, Sekine A, et al. Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature* 2004; 429: 72–75.
137. Demir NA, Sumer S, Celik G, Afsar RE, Demir LS, Ural O. How should procalcitonin and C-reactive protein levels be interpreted in haemodialysis patients? *Intern Med J*. 2018; 48: 1222–1228.
138. Jairam A, Das R, Aggarwal PK, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V, Jha V. Iron status, inflammation and hepcidin in ESRD patients: the confounding role of intravenous iron therapy. *Indian J Nephrol*. 2010; 20:125–131.
139. Peiyuan Li, Chenqi Xia, Peng Liu, Zhong Peng, Hong Huang, Juan Wu and Zhangxiu He. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in non-dialysis patients with end-stage renal disease (ESRD). *BMC Nephrology* 2020; 21: 511.
140. Ouellet G, Malhotra R, Penne EL, Usvya L, Levin NW, Kotanko P. Neutrophil lymphocyte ratio as a novel predictor of survival in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2016; 85: 191–198.
141. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, Sevinc M, Akgol C, Kayalar AO, Ucar ZA, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2016; 85: 199–208.
142. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail* 2012; 34: 155–159.
143. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019; 49: 1958–1970.
144. Kelly K, Smith JA, Mezuk B. Depression and interleukin-6 signaling: a mendelian randomization study. *Brain Behav Immun* 2021, doi:10.1016/j.bbi.2021.02.019.
145. Costello H, Gould RL, Abrol E, Howard R. Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open* 2019; 9: e027925.
146. Glaus J, von Köanel R, Lasserre AM, et al. The bidirectional relationship between anxiety disorders and circulating levels of inflammatory markers: results from a large longitudinal population-based study. *Depress Anxiety* 2018; 35: 360–371.
147. Shim HS, Park HJ, Woo J, Lee CJ, Shim I. Role of astrocytic GABAergic system on inflammatory cytokine-induced anxiety-like behavior. *Neuropharmacology* 2019; 160: 107776.
148. Sigalas PD, Garg H, Watson S, McAllister-Williams RH, Ferrier IN. Metyrapone in treatment-resistant depression. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012; 2:139–149.
149. Berridge MJ. Vitamin D and depression: Cellular and regulatory mechanisms. *Pharmacological Reviews* 2017; 69(2): 80–92.
150. Khairy EY, Attia MM. Protective effects of vitamin D on neurophysiologic alterations in brain aging: Role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Nutritional Neuroscience* 2019; 4: 1–10.
151. Pertile RA, Cui X, Eyles DW. Vitamin D signaling and the differentiation of developing dopamine systems. *Neuroscience* 2016; 333: 193–203.
152. Group TW. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995; 41(10): 1403–1409.

153. Homaie Rad E, Mostafavi H, Delavari S, Mostafavi S. Health-related quality of life in patients on hemodialysis and peritoneal Dialysis: a Meta-analysis of Iranian studies. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9(5): 386–393.
154. Pequeno NPF, Cabral NLd, Marchioni DM, et al. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18: 208.
155. Flanagan JC. Measurement of the quality of life: Current state of the art. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63:56–65.
156. Fayers PM, Hand DJ, Bjordal K, Groenvold M. Causal indicators in quality of life research. *Qual Life Res* 1997; 6: 393–406.
157. Revicki DA, Osoba D, Fairclough D, Barofsky I, Berzon R, Leidy NK, Rothman M. Recommendations on health-related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual Life Res* 2000; 9: 887–900.
158. Burckhardt CS, Anderson KL. The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 60.
159. Gillanders S, Wild M, Deighan C, Gillanders D. Emotion regulation, affect, psychosocial functioning, and well-being in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 651–662.
160. Unruh ML, Hess R. Assessment of health-related quality of life among patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14(4): 345–352.
161. Babovic B, Belada Babovic N, Tomovic F, Radovanovic S, Debeljevic M, Mustur D, Mihaljevic O. The Importance of biochemical parameters, immunonutritional status, and social support for quality of life in chronic hemodialysis patients. *Medicina* 2024; 60: 1751.
162. Evers AWM, Kraaimaat FW, Jongen PJH, van Lankveld W, Jacobs JWG, Bijlsma JWG. Beyond unfavorable thinking: the Illness Cognition Questionnaire for chronic diseases. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 1026–1036.
163. Gerasimoula K, Lefkothea L, Maria L, Victoria A, Paraskevi T, Polikandrioti M. QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS. *Mater Sociomed*. 2015; 27(5): 305–309.
164. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: Validity of a Brief Depression Severity Measure. *J Gen Intern Med*. 2001; 16(9): 606–613.
165. Beck AT, Steer RA. Beck Anxiety Inventory (BAI) Manual. Oxford (UK): Pearson; 1990.
166. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. *Ann Med* 2001; 33(5): 328–336.
167. Bøen H, Dalgard OS, Bjertness E. The importance of social support in the associations between psychological distress and somatic health problems and socio-economic factors among older adults living at home: a cross sectional study. *BMC Geriatr* 2012;12:27.
168. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2013;61 (1 Suppl 1): A7, e1–476.
169. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:320–327.
170. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, Stuart R, Rodger C, Jardine AG. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2005; 67: 217–226.
171. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455–469.
172. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1823–1838.

173. Carracedo J, Alique M, Vida C, Bodega G, Ceprián N, Morales E, Praga M, de Sequera P, Ramírez R. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8:185.
174. Flynn MG, Markofski MM, Carrillo AE. Elevated Inflammatory Status and Increased Risk of Chronic Disease in Chronological Aging: Inflamm-aging or Inflamm-inactivity? *Aging Dis* 2019; 10(1): 147–156.
175. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469–480.
176. Gusev E, Solomatina L, Zhuravleva Y, Sarapultsev A. The Pathogenesis of End-Stage Renal Disease from the Standpoint of the Theory of General Pathological Processes of Inflammation. *Int J Mol Sci* 2021; 22(21): 11453.
177. Mak R. Insulin Resistance in Uremia: Effect of Dialysis Modality. *Pediatr Res* 1996; 40: 304–308.
178. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia Associated with Chronic Kidney Disease. *Open Cardiovasc Med J* 2011; 5: 41–48.
179. Topçiu-Shufta V, Miftari R, Haxhibeqiri V, Haxhibeqiri S. Association of Beta-2 Microglobulin with Inflammation and Dislipidemia in High-Flux Membrane Hemodialysis Patients. *Med Arch*. 2016; 70(5): 348–350.
180. Watanabe Y, Kawanishi H, Suzuki K, Nakai S, Tsuchida K, Tabei K, et al. Japanese Society for Dialysis Therapy Clinical Guideline for “Maintenance Hemodialysis: Hemodialysis Prescription”. *Ther Apher Dial* 2015; 19 (Suppl 1): 67–92.
181. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS ONE* 2014; 9: 2–5.
182. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta- analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 206–217.
183. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 642296.
184. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med* 2019; 381: 1148–1157.
185. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31: 456–468.
186. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, et al. The immune system and kidney disease: basic and clinical implications. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 738–753;
187. Weiskopf D, Weinberger B, Loebenstein GB. The aging of the immune system. *Transplant Int* 2009; 22: 1041–1050.
188. Arai Y, Kanda E, Iimori S, Naito S, Noda Y, Sasaki S, Sohara E, Okado T, Rai T, Uchida S. Low white blood cell count is independently associated with chronic kidney disease progression in the elderly: the CKD-ROUTE study. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(2): 291–298.
189. Tsai YC, Hung CC, Kuo MC, Tsai JC, Yeh SM, Hwang SJ, Chiu YW, Kuo HT, Chang JM, Chen HC. Association of hsCRP, white blood cell count and ferritin with renal outcome in chronic kidney disease patients. *PLoS One* 2012; 7(12): e52775.
190. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 407–414.

191. Streja E, Kovesdy CP, Molnar MZ, Norris KC, Greenland S, et al. Role of nutritional status and inflammation in higher survival of African American and Hispanic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 883–893.
192. Pifer TB, McCullough KP, Port FK et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62: 2238–2245.
193. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018; 9: 754.
194. Ekdahl KN, Soveri I, Hilborn J, Fellström B, Nilsson B. Cardiovascular disease in haemodialysis: role of the intravascular innate immune system. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 285–296.
195. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470.
196. van de Vyver M. Immunology of chronic low-grade inflammation: relationship with metabolic function. *J Endocrinol* 2023; 257(1): e220271.
197. Cohen SD, Kimmel PL. Quality of life and mental health related to timing, frequency and dose of hemodialysis. *Semin Dial.* 2013; 26(6): 697–701.
198. Feldman R, Berman N, Reid MC i sur. Improving symptom management in hemodialysis patients: identifying barriers and future directions. *J Palliat Med* 2013; 16: 1528–1533.
199. Alshraifeen A, Al-Rawashdeh S, Alnuaimi K, Alzoubi F, Tanash M, Ashour A, Al-Hawamdih S, Al-Ghabeesh S. Social support predicted quality of life in people receiving haemodialysis treatment: A cross-sectional survey. *Nurs Open* 2020; 7(5): 1517–1525.
200. Asiri WA, Asiri AAH, Almutlaq AH, et al. Social support, religiosity, and quality of life among haemodialysis patients in Aseer region, Saudi Arabia. *Middle East Curr Psychiatry* 2023; 30: 34.
201. Çiğdem C, Beyazgül B. Nutritional status and anxiety-depression relationship in hemodialysis patients. *J Surg Med* 2021; 5(5): 429–432.
202. Ünal HÜ, Korkmaz M, Selçuk H. Pathogenesis and evaluation of malnutrition in chronic kidney patients. *Current Journal of Gastroent* 2010; 14(2): 103–111.
203. Wang LJ, Wu MS, Hsu HJ, Wu IW, Sun CY, Chou CC, et al. The relationship between psychological factors, inflammation, and nutrition in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Int J Psychiatry Med* 2012; 44(2): 105–118.
204. Fructuoso M, Castro R, Oliveira L, Prata C, Morgado T. Quality of life in chronic kidney disease. *Nefrologia* 2011; 31(1): 91–96.
205. Abdulan IM, Onofriescu M, Stefaniu R, Mastaleru A, Mocanu V, Alexa ID, Covic A. The predictive value of malnutrition for functional and cognitive status in elderly hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 155–162.
206. Bakir B, Çalapkorur S. Relationship between nutritional status, anxiety, and depression in hospitalized diabetic patients in Turkey. *Int J Psychiatry Med* 2023; 58(4): 372–390.
207. Pasco JA, et al. Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *Br J Psychiatry* 2008; 193(4): 322–326.
208. Egede LE, Zheng D. Independent factors associated with major depressive disorder in a national sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 104–111.
209. Østhus TBH, et al. Health-related quality of life and depression in dialysis patients: associations with current smoking. *Scand J Urol Nephrol* 2010; 44(1): 46–55.
210. Nolen-Hoeksema S. Gender differences in depression. *Curr Dir Psychol Sci* 2001; 10(5): 173–176.

211. Lopes GB, et al. Depression as a potential explanation for gender differences in health-related quality of life among patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clinical Practice* 2010; 115(1): c35–40.
212. Babovic B, Belada Babovic N, Tomovic F, Radovanovic S, Debeljevic M, Djordjevic J, & Mihaljevic O. Association of uremic toxins and systemic inflammation with depression and anxiety among hemodialysis patients in Montenegro. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 2024. <https://doi.org/10.1177/00912174241298837>
213. Hsu H-J, Yen C-H, Chen C-K, Wu I-W, Lee C-C, Sun C-Y, Chang S-J, Chou C-C, Hsieh M-F, Chen C-Y, Hsu C-Y, Tsai C-J, Wu M-S. Association between uremic toxins and depression in patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis. *General Hospital Psychiatry* 2013; 35: 23–27.
214. Schoenfeld TJ, Cameron HA. Adult neurogenesis and mental illness. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(1): 113–128.
215. Kempermann G, Krebs J, Fabel K. The contribution of failing adult hippocampal neurogenesis to psychiatric disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21(3): 290–295.
216. Kang E, Wen Z, Song H, Christian KM, Ming GL. Adult Neurogenesis and Psychiatric Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8(9): 1–27.
217. Smith LK, He Y, Park J-S, Bieri G, Snethlage CE, Lin K, et al. β 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med* 2015; 21(8): 932–937.
218. Xie J, Wang Y, Freeman ME, Barlogie B, Yi Q. β 2- microglobulin as a negative regulator of the immune system: high concentrations of the protein inhibit in vitro generation of functional dendritic cells. *Blood* 2003; 101(10): 4005–4012.
219. Goddard CA, Butts D, Shatz CJ. Regulation of CNS synapses by neuronal MHC Class I. *PNAS* 2007; 104: 6828–6833.
220. McConnell MJ, Huang YH, Datwani A, Shatz CJ. H2-Kb and H2-Db regulate cerebellar long term depression and limit motor learning. *PNAS* 2009; 106: 6784–6789.
221. Özdemir O, Soyoral YU, Işık M, Özdemir PG, Balahoroglu R. Is There any Relationship Between Sodium and Depression? *Journal of Mood Disorders* 2014; 4(4): 163–166.
222. Fan SS, Lin LF, Chen VC, Hsieh CW, Hsiao HP, McIntyre RS, Iacobucci M, Coles AS, Tsai DJ, Weng JC, Chen YL. Effects of Lower Past-Year Serum Sodium and Hyponatremia on Depression Symptoms and Cognitive Impairments in Patients With Hemodialysis. *Ther Apher Dial* 2020; 24(2): 169–177.
223. Massry SG. Parathyroid hormone as a uremic toxin. In: Massry SG, Glassock RJ, eds. *Textbook of Nephrology*, 4th Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 2001: 1221–1244.
224. Driessen M, Wetterling T, Wedel T et al. Secondary hyperparathyroidism and depression in chronic renal failure. *Nephron* 1995; 70: 334–339.
225. Liu C, Zhou R, Peng X. et al. Relationship between depressive symptoms and anemia among the middle-aged and elderly: a cohort study over 4-year period. *BMC Psychiatry* 2023; 23: 572.
226. Kalender B, Ozdemir AC, Koroglu G. Association of Depression with Markers of Nutrition and Inflammation in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease *Nephron Clinical Practice* 2006; 102 (3-4): c115–c121.
227. Lee HS, Chao HH, Huang WT, et al. Psychiatric disorders risk in patients with iron deficiency anemia and association with iron supplementation medications: a nationwide database analysis. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 216.
228. Kim J, Wessling-Resnick M. Iron and mechanisms of emotional behavior. *J Nutr Biochem* 2014; 25(11): 1101–1107.

229. Song S, DeMeo NN, Almeida DM, Majd M, Engeland CG, Graham-Engeland JE. The longitudinal connection between depressive symptoms and inflammation: Mediation by sleep quality. *PLoS ONE* 2022; 17(5): e0269033.
230. Rohde P, Lewinsohn PM, and Seeley JR. Are people changed by the experience of having an episode of depression? A further test of the scar hypothesis. *Journal of Abnormal Psychology* 1990; 99 (3): 264–271.
231. Taraz M, Taraz S, Dashti-Khavidaki S. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a review of literature. *Hemodial Int* 2015; 19: 11–22.
232. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Molecular Psychiatry* 2021. doi: 10.1038/s41380-021-01188-w.
233. Tutan D, Erdoğan Kaya A, Eser B. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, and depression in dialysis patients. *Medicine* 2023; 102: 37(e35197).
234. Feng J, Lu X, Li H and Wang S. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a significant predictor of depressive symptoms in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2022; 22: 313.
235. Barnett T, Li Yoong T, Pinikahana J, Si-Yen T. Fluids compliance among patients having hemodialysis: can an educational program make a difference? *J Adv Nurs* 2008; 61(3): 300–306.
236. Ahrari S, Moshki M, Bahrami M. The Relationship Between Social Support and Adherence of Dietary and Fluids Restrictions among Hemodialysis Patients in Iran. *J Caring Sci* 2014; 3(1): 11–19.
237. Elliott B, Gessert Ch, Larson P, Russ T. Shit ing responses in quality of life: People living with dialysis. *Quality Life Res* 2014; 23: 1497–1504.
238. Chen G, Zhang H, Du X, Yin L, Zhang H, Zhou Q. Comparison of the prevalence and associated factors of cognitive frailty between elderly and middle-young patients receiving maintenance hemodialysis. *International Urology and Nephrology* 2022; 54: 2703–2711.
239. Qawaqzeh DTA, Masa'deh R, Hamaideh SH, Alkhawaldeh A, ALBashtawy M. Factors affecting the levels of anxiety and depression among patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2023; 55(11): 2887–2896.
240. Hung KC, Wu CC, Chen HS, Ma WY, Tseng CF, Yang LK, et al. Serum IL- 6, albumin and co-morbidities are closely correlated with symptoms of depression in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(2): 658–664.
241. Hung CY, Chen YA, Chou CC, Yang CS. Nutritional and inflammatory markers in the prediction of mortality in Chinese hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2005; 100(1): c20–c26.

ПРИЛОЗИ

Упитник за самопроцену симптома депресивности

Колико често сте у последње две недеље имали неку од следећих тегоба?

		Ниједном	Неколико дана/понекад	Више од 7 дана	Скоро сваки дан
1.	Смањено интересовање или задовољство (за обављањепослова или за догађаје око Вас)	0	1	2	3
2.	Осећање празнине; нерасположење или осећање безнадежности	0	1	2	3
3.	Проблеми са спавањем - тешкоће уснивања или буђење током ноћи; или прекомерно спавање	0	1	2	3
4.	Умор/брзо замарање или осећај да немате довољно енергије	0	1	2	3
5.	Смањен или појачан апетит	0	1	2	3
6.	Негативно размишљање о себи - или доживљај да сте неуспешни, или да сте у нечему изневерили себе или своју породицу	0	1	2	3
7.	Тешкоће у концентрисању, нпр. немогућност да концентрисано читате новине или гледате ТВ	0	1	2	3
8.	Успореност у кретању (покрети) и говора тако дато могу да примете и други људи или обрнуто, врпољење или узнемиреност тако да сте се кретали више него што је за Вас уобичајено	0	1	2	3
9.	Размишљање да би било боље да Вас "нема" или да себи, на неки начин, прекратите живот	0	1	2	3

Упитник за анксиозност

Молимо да заокружите онај број који означава колико сте наведене симптоме имали током прошле недеље

1. Утрнулост (неосетљивост на додир) или трњење

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

2. Осећање врелине

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

3. Несигурност у ногама

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

4. Немогућност да се опустите

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

5. Страх да ће се догодити најгоре

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

6. Вртоглавица или омаглица

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

7. Лупање или убрзан рад срца

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

8. Нестабилност

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

9. Ужаснутост

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

10. Нервоза

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

11. Осећање да ћете се угушити

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

12. Дрхтање руку

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

13. Осећање да се тресете

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

14. Страх од губитка контроле

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

15. Тешкоће у дисању

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

16. Страх од умирања

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

17. Преплашеност

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

18. Лоше варење или сметње са стомаком

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

19. Несвестица

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

20. Црвенило лица

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

21. Знојење (које није изазвано врућином)

- 1) Уопште није било присутно
- 2) Мало изражено или ретко
- 3) Много изражено или често
- 4) Веома много изражено, било је скоро неподношљиво

Упитник за квалитет живота

15D – УПИТНИК ЗА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА

(превод и сагласност за коришћење добијена од власника упитника)

Након пажљивог читања понуђених одговора за свако питање, заокружити само један одговор који најбоље описује Ваше тренутно стање.

1. ПИТАЊЕ – ПОКРЕТЉИВОСТ

- 1 У стању сам да ходам нормално (без потешкоћа) у кући, напољу и на степеницама.
- 2 У стању сам да ходам без потешкоћа у кући, али напољу и/или на степеницама имам мањих потешкоћа.
- 3 У стању сам да ходам без помоћи у кући (са или без помагала), међутим напољу и/или на степеницама само уз знатне потешкоће или уз туђу помоћ.
- 4 У стању сам да ходам у кући једино уз туђу помоћ.
- 5 У потпуности сам везан за кревет и нисам у стању да се крећем.

2. ПИТАЊЕ – ВИД

- 1 Видим нормално, тј. могу да читам новине и текст са ТВ екрана без потешкоћа (са или без наочара).
- 2 Могу да читам новине и/или текст са ТВ екрана уз мање потешкоће (са или без наочара).
- 3 Могу да читам новине и/или текст са ТВ екрана уз знатне потешкоће (са или без наочара).
- 4 Не могу да читам новине, нити текст са ТВ екрана, било са или без наочара, али видим довољно да могу да ходам без туђе помоћи.
- 5 Не видим довољно да бих могао да ходам без туђе помоћи, тј. скоро сам слеп или сам потпуно слеп.

3. ПИТАЊЕ – СЛУХ

- 1 Чујем нормално, тј. чујем нормалан говор (са или без слушног апарата).
- 2 Чујем нормалан говор уз мање потешкоће.
- 3 Чујем нормалан говор уз знатне потешкоће; у разговору ми је потребно да се говори гласније него што је нормално.
- 4 Слабо чујем чак и гласан говор; скоро сам глув.
- 5 Потпуно сам глув.

4. ПИТАЊЕ – ДИСАЊЕ

- 1 Могу нормално да дишем, тј. не задишем се, нити имам других сметњи при дисању.
- 2 Задишем се приликом напорног рада или бављења спортом, или при жустром ходу по равном терену или на благој узбрдици.
- 3 Задишем се када ходам по равном терену истом брзином као моји вршњаци.
- 4 Задишем се чак и после лакше активности, нпр. када се оперем или обучем.
- 5 Имам сметњи при дисању скоро стално, чак и кад мирујем.

5. ПИТАЊЕ – СПАВАЊЕ

- 1 Могу да спавам нормално, тј. немам проблема са спавањем.
- 2 Имам мањих проблема са спавањем, нпр. тешко заспим или се понекад будим током ноћи.
- 3 Имам умерених проблема са спавањем, нпр. испрекидан сан, или осећај да сам неиспаван.
- 4 Имам великих проблема са спавањем, нпр. морам да узимам лекове за спавање често или редовно, или се обично будим током ноћи и/или сувише рано ујутру.
- 5 Патим од тешке несанице, нпр. сан је готово немогућ чак и уз максималну употребу лекова за спавање, или остајем будан већи део ноћи.

6. ПИТАЊЕ – ЈЕЛО

- 1 У стању сам да једем нормално, тј. без туђе помоћи.
- 2 У стању сам да једем сам, уз мање потешкоће (нпр. споро, неспретно, несигурно или уз посебна помагала).
- 3 Потребна ми је извесна помоћ друге особе при јелу.
- 4 Уопште нисам у стању да једем сам, тако да мора неко да ме храни.
- 5 Уопште нисам у стању да једем, тако да ме хране било преко сонде или интравенски.

7. ПИТАЊЕ – ГОВОР

- 1 У стању сам да говорим нормално, тј. јасно, чујно и течно.
- 2 Имам мањих потешкоћа у говору, нпр. повремено не могу да нађем праву реч, мумлам или мењам висину тона.
- 3 Могу да ме разумеју, али је мој говор нпр. неповезан, испрекидан, са замуцкивањем, или уз понављање слогова.
- 4 Већина људи има великих потешкоћа да разуме мој говор.
- 5 Једино могу да ме разумеју кад гестикуирам.

8. ПИТАЊЕ – ПРАЖЊЕЊЕ

- 1 Моја бешика и црева раде нормално и без проблема.
- 2 Имам мањих проблема са функционисањем бешике и/или црева, нпр. потешкоће при мокрењу, меке или тврде столице.
- 3 Имам знатних проблема са функционисањем бешике и/или црева, нпр. повремено “невољно пражњење”, или тежак затвор или пролив.
- 4 Имам озбиљних проблема са функционисањем бешике и/или црева, нпр. редовна “невољна пражњења”, или је потребна катетеризација или клизме.
- 5 Уопште не могу да контролишем рад бешике и/или црева.

9. ПИТАЊЕ – УОБИЧАЈЕНЕ АКТИВНОСТИ

- 1 У стању сам да без потешкоћа обављам своје уобичајене активности (нпр. посао, студирање, кућне послове, активности у слободно време).
- 2 У стању сам да обављам своје уобичајене активности са нешто смањеном ефикасношћу или уз мање потешкоће.
- 3 У стању сам да обављам своје уобичајене активности много мање ефикасно, уз знатне потешкоће, или непотпуно.
- 4 Могу да обављам само мали део својих раније уобичајених активности.

5 Нисам у стању да обављам ни једну од својих раније уобичајених активности.

10. ПИТАЊЕ – МЕНТАЛНА ФУНКЦИЈА

- 1 У стању сам да размишљам јасно и логично, а памћење ми добро функционише.
- 2 Имам мањих потешкоћа да јасно и логично размишљам, или ме памћење понекад изневери.
- 3 Имам знатних потешкоћа да јасно и логично размишљам, или ми је памћење донекле ослабљено.
- 4 Имам великих потешкоћа да јасно и логично размишљам, или ми је памћење озбиљно ослабљено.
- 5 Стално сам збуњен и дезоријентисан у простору и времену.

11. ПИТАЊЕ – НЕЛАГОДНОСТ И СИМПТОМИ

- 1 Немам физичких нелагодности, нити симптома, нпр. бол, мучнина, свраб итд.
- 2 Осећам благу физичку нелагодност или симптоме, нпр. бол, мучнина, свраб итд.
- 3 Осећам знатну физичку нелагодност или симптоме, нпр. бол, мучнина, свраб итд.
- 4 Осећам тешку физичку нелагодност или симптоме, нпр. бол, мучнина, свраб итд.
- 5 Осећам неподношљиву физичку нелагодност или симптоме, нпр. бол, мучнина, свраб итд.

12. ПИТАЊЕ – ДЕПРЕСИЈА

- 1 Уопште нисам тужан, потиштен, ни депресиван.
- 2 Мало сам тужан, потиштен или депресиван.
- 3 Умерено сам тужан, потиштен или депресиван.
- 4 Веома сам тужан, потиштен или депресиван.
- 5 Изразито сам тужан, потиштен или депресиван.

13. ПИТАЊЕ – ДУШЕВНА ПАТЊА

- 1 Уопште нисам узнемирен, напет, ни нервозан.
- 2 Мало сам узнемирен, напет или нервозан.
- 3 Умерено сам узнемирен, напет или нервозан.
- 4 Веома сам узнемирен, напет или нервозан.
- 5 Изразито сам узнемирен, напет или нервозан.

14. ПИТАЊЕ – ВИТАЛНОСТ

- 1 Осећам се здравим и пун сам енергије.
- 2 Осећам да сам мало уморан, изнемогао или слаб.
- 3 Осећам да сам умерено уморан, изнемогао или слаб.
- 4 Осећам да сам веома уморан, изнемогао или слаб, готово исцрпљен.
- 5 Осећам да сам изразито уморан, изнемогао, или слаб, потпуно исцрпљен

15. ПИТАЊЕ – СЕКСУАЛНА АКТИВНОСТ

- 1 Моје здравствено стање уопште не утиче неповољно на моју сексуалну активност.
- 2 Моје здравствено стање има мањег утицаја на моју сексуалну активност.
- 3 Моје здравствено стање има знатног утицаја на моју сексуалну активност.
- 4 Моје здравствено стање скоро онемогућава сексуалну активност.
- 5 Моје здравствено стање потпуно онемогућава сексуалну активност.

Скор социјалне подршке

Sledeća tri pitanja se odnose na Vaše socijalne odnose.

SP.1 Koliko osoba Vam je toliko blisko da možete računati na njih kada imate ozbiljne lične probleme?

- | | |
|------------|-------------------------|
| Nijedna | ☐ 1 |
| 1 ili 2 | ☐ 2 |
| 3 do 5 | ☐ 3 |
| 6 ili više | ☐ 4 |

SP.2 Koliko su ljudi uistinu zainteresovani za Vas, za ono što radite, što Vam se dešava u životu?

- | | |
|---|-------------------------|
| Veoma su zainteresovani | ☐ 1 |
| Donekle su zainteresovani | ☐ 2 |
| Nisu ni zainteresovani, ni nezainteresovani | ☐ 3 |
| Malo su zainteresovani | ☐ 4 |
| Nimalo nisu zainteresovani | ☐ 5 |

SP.3 Koliko je lako dobiti praktičnu pomoć od komšija/suseda ukoliko imate potrebu za njom?

- | | |
|------------|-------------------------|
| Vrlo lako | ☐ 1 |
| Lako | ☐ 2 |
| Moguće | ☐ 3 |
| Teško | ☐ 4 |
| Jako teško | ☐ 5 |

БИОГРАФИЈА

Батрић Бабовић рођен је 16.11.1977. године у Беранама. Након завршене гимназије у Беранама, уписује Медицински факултет. Дипломирао је 2004. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду. Специјализацију из интерне медицине и магистеријум завршио је 2010. године у Београду. Усмени испит из уже специјализације из нефрологије положио је 2016. године. Рад из области уже специјализације нефрологије на тему „Утицај дијастолне дисфункције леве коморе болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом на настанак значајних кардиоваскуларних догађаја“ одбранио је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 2018. године. Школске 2019/20. године уписује Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Експериментална и клиничка интерна медицина. Живи и ради у Подгорици. Тренутно обавља функцију начелника Клинике за нефрологију Клиничког центра Црне Горе. Ожењен је и отац једног детета.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Babovic B**, Belada Babovic N, Tomovic F, Radovanovic S, Debeljevic M, Djordjevic J, & Mihaljevic O. Association of uremic toxins and systemic inflammation with depression and anxiety among hemodialysis patients in Montenegro. The International Journal of Psychiatry in Medicine, 2024. <https://doi.org/10.1177/00912174241298837>
2. **Babovic B**, Belada Babovic N, Tomovic F, Radovanovic S, Debeljevic M, Mustur D, Mihaljevic O. The Importance of biochemical parameters, immunonutritional status, and social support for quality of life in chronic hemodialysis patients. Medicina, 2024; 60: 1751.
3. **Babovic B**, Djuranovic S, Mihaljevic O, Sakic K, Borovinic Bojovic J, Radoman Vujacic I, Belada Babovic N, Jovanovic V, Boskovic V, Radovanovic S. Dyspepsia in Montenegrin chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis: endoscopic and histopathological features. Int Urol Nephrol. 2022;54(8):1891-1897.
4. **Babovic B**, Djuranovic S, Mihaljevic O, Sakic K, Borovinic Bojovic J, Radoman Vujacic I, Belada Babovic N, Jovanovic V, Zdravkovic N, Boskovic V, Radunovic D, Prelevic V and Petrovic I. The prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. 2021, DOI: 10.2478/sjecr-2021-0044.
5. **Babovic B**, Belada Babovic N, Radovic M, Mihaljevic O. Left ventricular diastolic dysfunction and major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. Eliva Press, 2022, ISBN 978-1-63648-590-4.
6. Basic-Jukic N, Arnol M, Maksimovic B, Aleckovic-Halilovic M, Racki S, Barbic J, Babovic B, Juric I, Furic-Cunko V, Katalinic L, Radulovic G, Mihaljevic D, Jelakovic B, Kastelan Z. Clinical Characteristics and Outcomes of Kidney Transplant Recipients With SARS-CoV-2 Reinfections. Transplantation. 2022;106(11): e501-e502.

7. Basic-Jukic N, Racki S, Tolj I, Aleckovic M, **Babovic B**, Juric I, Furic-Cunko V, Katalinic L, Mihaljevic D, Vujic S, Mesic E, Jelakovic B, Kastelan Z. Hospitalization and death after recovery from acute COVID-19 among renal transplant recipients. Clin Transplant. 2022;36(4):e14572.
8. Boskovic V, Boskovic Vlaovic J, Ljaljevic A, **Babovic B**, Slovic Z, Corovic S, Nenadovic A, Mihaljevic O. Cigarette consumption among university students in Montenegro: the prevalence and smoking habits. Med J 2022; 56(1): 7-12;
9. **Babovic B**, Belada Babovic N, Radovic M, Kezic A, Basic Jukic N, Jovanovic V, Boskovic V, Tomovic F, Mihaljevic O. The Association of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. EMJ Nephrol 2022;10(1):42-44.
10. Đorđević J, Mihaljević O, Stanojević Pirković M, Isa A, Radović M, **Babović B**. Pathophysiological and laboratory aspects of hemostatic disorders in patients with COVID-19. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2023;40(4):402-414.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

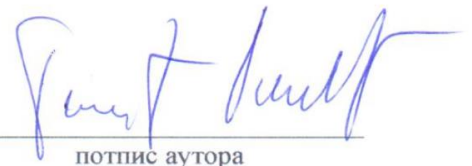
„Повезаност биохемијских и параметара инфламације са менталним статусом и квалитетом живота пацијената на хроничном програму хемодијализе“

представља оригинално ауторско дело настало као резултат сопственог истраживачког рада.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам једини аутор наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији нисам извршио/ла повреду ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 07.11.2024. године,



потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

**„Повезаност биохемијских и параметара инфламације са менталним статусом и
квалитетом живота пацијената на хроничном програму хемодијализе“**

истоветне.

У Крагујевцу, 07.11.2024. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Батрић Бабовић,

☒ дозвољавам

☐ не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

„Повезаност биохемијских и параметара инфламације са менталним статусом и квалитетом живота пацијената на хроничном програму хемодијализе“

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у

Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

☒ дозвољавам

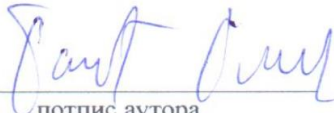
☐ не дозвољавам¹

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 07.11.2024. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>