

04.02.18	
05	1748/2-2

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-1005/24 11.12.2018 године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Романа Суша, под називом:

„ Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep апнеом ”

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Марина Петровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;

2. **Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан

3. **Доц. др Миодраг Вукчевић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о научној заснованости теме докторске дисертације

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Романа Суша рођена је 02.11.1986 године у Коњицу, БиХ. Основну и средњу школу, медицинска школа са домом ученика „Сестре Нинковић“ завршила је у Крагујевцу. Основне студије медицине започела је 2005/2006 године на Медицинском факултету у Крагујевцу, где је и дипломирала 30.03.2012 године са просечном оценом 9.00. Након завршених студија обавила је обавезни лекарски стаж и положила стручни испит 22.10.2012 године. Школске 2014/2015 године, уписала је трећу годину Докторских академских студија на Факултету медицинских наука, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина. Усмени докторантски испит положила је 04.03.2015 године са оценом 9. Од децембра 2012 године ради на Клиници за пулмологију Клиничког центра у Крагујевцу, иницијално као лекар волонтер а у радном односу од августа 2014 године. Од

децембра 2017 до децембра 2018 год запослена је на Факултету медицинских наука као сарадник у настави на предмету Интерна медицина.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „ Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep арнеом ”

Предмет: Сагледавање ефекта континуираног позитивног притиска (CPAP апарата) као основног терапијског модалитета на квалитет живота и депресивне поремећаје пацијената са опструктивном sleep арнеом (OSA).

Хипотезе:

1. Коришћење CPAP апарата доводи до смањења преваленце депресивних поремећаја код пацијената са средње тешком и тешком OSA.
2. Коришћење CPAP апарата доводи до поправљања скорова за процену депресивних поремећаја код пацијената са средње тешком и тешком OSA.
3. Коришћење CPAP апарата доводи до поправљања скорова за процену анксиозности код пацијената са средње тешком и тешком OSA.
4. Коришћење CPAP апарата побољшава квалитет живота код пацијената са средње тешком и тешком OSA.
5. Смањење арнеа-хурорнеа индекса (АИИ), коришћењем CPAP апарата, је повезано са побољшањем квалитета живота код пацијената са средње тешком и тешком OSA.
6. Смањење АИИ, коришћењем CPAP апарата, је повезано са смањењем параметара за процену системске инфламације код пацијената са средње тешком и тешком OSA.
7. Смањење АИИ, коришћењем CPAP апарата, је повезано са побољшањем липидног статуса код пацијената са средње тешком и тешком OSA.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат је објавио рад у целини у часопису M52 категорије који се објављује на једном од водећих светских језика у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву теме докторске дисертације:

Suša R, Lazić Z, Čekerevac I. Systemic inflammation, systemic effects and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Medicinski časopis.2018 doi:10.5937/mckg 52-18735.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Опструктивна sleep apnea (OSA) је најчешћи поремећај дисања током спавања (Sleep disordered breathing -SDB) чија се учесталост у свету процењује на 2-5% код жена и 3-7% код одраслих мушкараца. OSA представља понављане епизоде парцијалног или комплетног колапса горњих дисајних путева у току спавања који доводи до смањења или комплетног престанка протока ваздуха у трајању од најмање 10 секунди. Златни стандард за дијагностику OSA представља полисомнографија (PSG). Апнеа-хипопнеа индекс (АИИ – број апнеа и хипопнеа по сату спавања) представља стандард за одређивање тежине OSA. АИИ од 5-15 представља благ поремећај, ако је АИИ већи од 15 представља средње-тешку, а већи од 30 тешки облик OSA. OSA је често удружена са депресивним поремећајима, док је депресија често удружена са поремећајима спавања, те се може очекивати да могу коегзистирати код значајног броја пацијената. Сматра се да је OSA често непрепозната и недијагностикована међу пацијентима са депресијом, а због тога што се правовремено не препозна и не третира, док су симптоми депресије присутни упркос антидепресивној терапији код пацијената са недијагностикованом OSA.

2.5. Значај и циљ истраживања

Основни циљ овог истраживања јесте испитивање ефекта CPAP апарата на квалитет живота и депресивне поремећаје.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Многобројним студијама које су спроведене у свету показано је да примена континуираног позитивног притиска (CPAP) утиче на смањење дневне поспаности, крвног притиска и кардиоваскуларног ризика. Различити упитници о здравственом стању пацијента, а у вези са симптомима анксиозности и депресије, независно су повезани са АИИ и ВМИ. Показано је да је дијагностикована OSA тешког степена (са АИИ индексом ≥ 30 догађаја/х) била повезана са значајним депресивним симптомима. Такође, редовна употреба CPAP апарата (боља комплијанса са апаратом) била је повезана са већом стопом побољшања преклапајућих симптома OSA и депресије (несаница, летаргија, поремећена концентрација). Великим бројем студија показано је да третман CPAP-ом има позитивне ефекте на психолошке параметре као што су депресија, анксиозност и реакција на стрес. Регистрована је значајна интеракција између OSA и прекомерне дневне поспаности (Епвортова скала поспаности 10 или више) као значајног предиктора депресивних поремећаја. Посебну пажњу треба обратити на пацијенте који немају прекомерну дневну поспаност и представљају значајан медицински проблем јер је мање вероватно да ће потражити медицинску помоћ.

Дневно функционисање код пацијената са OSA може бити нарушено услед губитка енергије, депресивног расположења, раздражљивости и потешкоћа концентрације који су основни симптоми афективних поремећаја, па се дијагноза OSA може лако пропустити код пацијената са депресијом због преклапања симптома.

Око 60% пацијената са депресивним поремећајима има адекватан одговор на антидепресивну терапију, али код 40-50% пацијената који редовно користе прописану

терапију и даље постоје резидуални симптоми и не може да се постигне потпуна ремисија болести.

С обзиром да слична истраживања нису рађена на нашим просторима, неопходно је испитати учесталост депресивних поремећаја и квалитет живота у овој групи пацијената, као и терапијске ефекте СРАР-ом.

2.7. Методе истраживања

2.7.1 Врста студије

Истраживање представља клиничку, опсервациону, проспективну студију, случај-контрола која би пратила ефекат терапије СРАР апаратом.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће бити обављено на пацијентима који су хоспитализовани преко дневне болнице на Клиници за пулмологију због sleep студије- полисомнографије. Пацијенти ће бити подељени у две групе: терапијску групу (чиниће је пацијенти са новодијагностикованом OSA са индексом АНI ≥ 15 , који ће започети лечење СРАР апаратом) и контролну групу (пацијенти са OSA исте тежине, сличне старосне доби и ВМI који током једногодишњег истраживања неће користити СРАР апарат). У обе групе планирано је по 25 пацијената.

2.7.3. Узорковање

Критеријуми на основу којих би пацијенти били укључени у ово истраживање су:

1. потписан информисани пристанак
2. пацијенти старости од 20 до 80 година
3. постављена дијагноза опструктивне sleep апнее са АНI индексом ≥ 15

Искључујући критеријуми за испитивану популацију су:

1. болесници са постојањем хроничне опструктивне болести плућа
2. болесници са постојањем хроничне респираторне инсуфицијенције
3. болесници са постојањем значајних психијатријских поремећаја

У истраживање би били укључени пацијенти који имају све укључујуће и немају ни један искључујући критеријум.

Испитаници у обе групе, терапијској и контролној, попуниће следеће упитнике на почетку испитивања: Epworth скалу поспаности (Epworth Sleepiness Scale-ESS), Стоп-Бенг упитник (Stop Bang Questionnaire), Бекову скалу депресивности (Beck Depression Scale), болничку

скалу анксиозности и депресије (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS), а затим након шест месеци и годину дана од почетка испитивања.

Код свих пацијената ће се узимати узорци крви ради процене гликорегулације, маркера системске инфламације (Ц реактивног протеина и фибриногена), липидног статуса (укупни холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, индекс атеросклерозе) на почетку испитивања и након једногодишњег праћења у терапијској и контролној групи.

2.7.4. Варијабле које се мере у студији

Независна варијабла је тежина опструктивне sleep арнее (арнеа-хипорнеа индекс). Апнеа-хипопнеа индекс (АHI – број апнеа и хипопнеа по сату спавања) представља стандард за одређивање тежине OSA. АHI од 5-15 представља благ поремећај, ако је АHI већи од 15 представља средње-тешку, а већи од 30 тешки облик OSA.

У истраживање ће бити укључени пацијенти са индексом арнеа-хипорнеа (АHI) ≥ 15 .

Зависне варијабле су: демографске карактеристике и социо-епидемиолошки подаци (пол, старост, пушење); општи изглед пацијента (телесна висина, телесна тежина, обим врата, индекс телесне масе, гојазност); вредности индекса десатурације (ODI), сатурација хемоглобина кисеоником (SatO₂) мања од 90% (процент времена у току sleep студије), средња вредност SatO₂ и минимална SatO₂; коморбидитети (хипертензија, дијабетес мелитус, хиперлипидемија, број коморбидитета) и упитници Epworth скала поспаности (Epworth Sleepiness Scale-ESS), Стоп-Бенг упитник (Stop Bang Questionnaire), Бекова скала депресивности (Beck Depression Scale), болничка скала анксиозности и депресије (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS).

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун величине узорка је сачињен на основу претпоставке о постизању разлике средњих вредности примарне варијабле, АHI скорa, пре и после лечења у две студијске групе. Базалне вредности примарне варијабле су израчунате на основу података две претходно публиковане студије у којима су почетне вредности скорова, мерено као средња вредност и стандардна девијација биле 40.7+/-9.1, 49.0+/-15.4 и 54+/-30. Добијена средња вредност је заокружена на претпоставку базалне вредности од 45+/-15, имајући у виду да ће укључујући критеријум бити болесници са АHI скором од најмање 15 (средње тешки облик). Како је гранична вредност АHI скорa за групу тешких и средње тешких облика 30, претпостављено је да ће средња вредност АHI скорa у терапијској групи бити најмање 29+/-7 или ниже после лечења најмање од 3 месеца при чему ће вредност скорa која се пореди бити базална вредност у контроли.

Израчунат студијски узорак је по 10 испитаника у свакој групи, а који је увећан за претпоставку сигурног сценарија на 25 болесника. Коначни студијски узорак је утврђен укупно од најмање 50 болесника, најмање 25 у терапијској групи која ће користити CPAP и најмање 25 у контролној групи испитаника.

2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће бити анализирани коришћењем статистичког софтвера SPSS 19.0 за Windows за дескриптивну статистику, анализу варијансе, корелацију. Резултати ће бити презентовани као вредности са стандардном девијацијом.

За процену значајних разлика између група биће коришћени Студентова Т подела, chi-квадрат тест, Mann Whitney U тест и ANOVA. Вредност p мања од 0.05 сматрана је значајном.

Утврђивање постојања утицаја параметара sleep студије на скорове упитника за процену депресије, анксиозности и квалитет живота вршиће се методом линеарне регресионе анализе. Статистичка значајност у примењеним тестовима је одређена вредношћу $p < 0,05$ као и са 95% интервалом поверења.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ћемо овим клиничким истраживањем наћи позитивну корелацију између ефеката CPAP апарата на бољи квалитет живота и ниже скорове депресије и анксиозности. Значај овог истраживања јесте утврђивање ефикасности овог модалитета лечења (CPAP апарата) на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са OSA.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Имајући у виду да је инциденца јављања OSA у свету велика, анализирајући социоекономски значај ове болести јасно је да је полисомнографија, као златни стандард при дијагностици а затим употреба CPAP апарата у току ноћи код пацијената са доказаном OSA од великог значаја. Учинак позитивног континуираног притиска CPAP апарата пратићемо преко упитника за квалитет живота, анксиозност и депресију.

3.0. Предлог ментора

Комисија предлаже за ментора ове дисертације проф. др Ивана Чекеревца, ванредног професора Факултета медицинских наука у Крагујевцу.

3.1. Компетентност ментора

Радови од значаја за оцену подобности ментора за ову тему докторске дисертације су:

1. Vuckovic-Filipovic J, Milanov S, **Cekerevac I**, Irić-Čupić V, Vuleta M, Simic I, Jakovljevic V, Zivkovic V and Davidovic G. Blood pressure profile and effects of antihypertensive medications on blood pressure variability in patients with obstructive sleep apnea. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, 2018; 75(2): 515-523.

2. **Čekerevac I**, Živković V, Novković LJ, Petrović M, Ćupurdija V, Jakovljević V. Impact of severity of obstructive sleep apnea (OSA) and body composition on redox status in OSA patients. Čekerevac I, et al. Vojnosanit Pregl 2018; 75(11): 1089–1093. DOI: 10.2298/VSP161030041.
3. **Čekerevac I**, Lazić Z, Novković Lj, Petrović M, Ćupurdija V, Todorović Z, Djurdjević P, Dudvarski Ilić A, Susa R. Characteristics of COPD patients with depressive disorder. Srp Arh Celok Lek 2017 | Online First February 28, 2017 | DOI: 10.2298/SARH160520039C.
4. Dudvarski Ilić A, Žugic V, Zvezdin B, Kopitović I, **Čekerevac I**, Ćupurdija V, Perhac N, Veljković V, Barac A. Influence of inhaler technique on asthma and COPD control: a multicenter experience. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11(6):2509-2517.
5. Novković Lj, Lazić Z, Petrović M, Ćupurdija V, Vujanac K, **Čekerevac I**. Hypogonadism in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Risk factors. Vojnosanitetski pregled 2017; //doi.org/10.2298/VSP170312081N.

4.0. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Клиничка и експериментална интерна медицина, подподручје пулмологија.

5.0. Научна област чланова комисије

1.Проф. др Марина Петровић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;

2.Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан,

3. Доц. др Миодраг Вукчевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан.

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

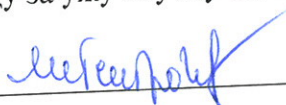
На основу увида у досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове др Романе Суша, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном истраживању које има за циљ да сагледа ефекат терапије CPAP апаратом на депресивне поремећаје и квалитет живота пацијената са дијагностикованом OSA.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Романе Суша под називом **„Ефекат терапије континуираним позитивним притиском ваздуха на депресивне поремећаје и квалитет живота код пацијената са опструктивном sleep апнеом“** и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

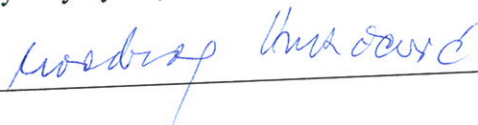
1. **Проф. др Марина Петровић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



2. **Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан



3. **Доц. др Миодраг Вукчевић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан



У Крагујевцу, 27.12.2018 год.