

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно- научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-2798/3-4 од 26. 03. 2014. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата др мед. Маје Милосављевић, под називом:

"Преваленца посттравматског стресног поремећаја (ПТСП) у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви"

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

1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, председник;
2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, члан;
3. Проф. др Душан Станојевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и акушерство, члан.

На основу увида у приложени документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи:

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др мед. Маја Милосављевић испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Милосављевић др Маја, лекар, специјалиста психијатрије, рођена је 21.04.1975.године у Београду. Основну школу и Шесту београдску гимназију завршила је у Београду. Уписала је Медицински факултет Универзитета у Београду 1993. године, дипломирала је 31.05.2001. године са просечном оценом 9,23. Обавила је лекарски стаж и положила стручни испит 2002. године. Специјализацију из психијатерије је завршила 02.02.2007. године са одличном оценом. Академске докторске студије на Факултету медицинских наука у Крагујевцу уписала је 2008. године. Усмени докторантски испит из области Неуронауке положила је 29.06.2010. године. Запослена је у Институту за ментално здравље у Београду од 2003.године. Похађала је Прву мокрогорску школу за младе психијатре 2004.године, у организацији Института за ментално здравље и Центра

за међународну сарадњу, Медицинског факултета, Универзитета у Београду, Берлинску летњу школу 2005. и 2006. године, као и Међународне Мастер студије у области афективних неуронаука, Универзитета Мاستрихт, Фиренца, Бристол и Тел Авив, 2008. и 2009. године. Од 2007. године је у едукација из пационално емоционално бихејвиоралне терапије (РЕБТ), у Придруженом тренинг центру Albert Ellis Института New York, у Београду. Активно се бави научно - истраживачким радом у Институту за ментално здравље. Учествовала је на више националних и интернационалних конгреса. Учествује у извођењу бројних клиничких студија испитивања психофармака са широким индикационим подручјем. Више пута на Истраживачким састанцима слушала је предавања о примени регулативе везане за Добру клиничку праксу (Good Clinical Practise- GCP), а од 2010. године је сертификовани истраживач од стране Удружења професионалних клиничких истраживача (Association of Clinical Research Professionals-ACRP).

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја (ПТСП) у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви”

Предмет: Студија ће се бавити проценом преваленце посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и повезаношћу појаве овог поремећаја (након порођаја посматраног као трауматско искуство) са концентрацијом кортизола у серуму. Посматраће се и разни фактори ризика који током порођаја могу утицати на концентрацију кортизола, као и симптоми депресивности, анксиозности и квалитет живота породиља у тромесечном периоду.

Хипотезе:

Нижи ниво кортизола у крви у првих неколико сати после излагања трауми (рођење детета) повезано је са већом подложношћу настанку ПТСП-а.

2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио рад у домаћем часопису са рецензијом, у које је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе. Списак публикација:

Рад у часопису националног значаја (M52):

1. Milosavljević M, Drakulić B, Crnobaric C, Peruničić I, Lečić-Toševski D. Procena faktora rizika za posttraumatski stresni poremećaj kod ratnih veterana bivše Jugoslavije. Psihijat.dan. 2011; 43 (2): 141-153. **M52- 1,5 бод**

Рад у врхунском међународном часопису (M21):

1. Miljević C, Nikolić-Kokić A, Saicić ZS, Milosavljević M, Blagojević D, Tosevski DL, Jones DR, Spasić MB. Correlation analysis confirms differences in antioxidant defence in the blood of types I and II schizophrenic male patients treated with anti-psychotic medication. Psychiatry Res. 2010; 178 (1): 68-72. **M 21 - 8 бодова**

Рад у међународном часопису (M23):

1. Fodor KE, Unterhitzenger J, Chou CY, Kartal D, Leistner S, Milosavljevic M, Nocon A, Soler L, White J, Yoo S, Alisic E. Is traumatic stress research global? A

Саопштење са међународног скупа штампано у изводу (M34):

1. Milosavljevic M, Lecic Tosevski D and Perunicic I. Quality of life of patients suffering from schizophrenia treated with clozapine and risperidone. European Psychiatry 2009; 24 (Suppl 1): S1169. **M34-0.5 бодова**
2. Milosavljevic M, Lecic Tosevski D, Kuljic B. Posttraumatic Stress Disorder As A Consequence Of Involuntary Hospitalization- Case report. Turkish Journal of Psychiatry 2006; 17 (2) 1 Suppl: 175. **M34-0.5 бодова**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Предложена тема је у домену психијатрије, гинекологије и ендокринологије то јест интердисциплинарне области и испитује учесталост посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду, као и везу настанка овог поремећаја са нивоом кортизола у серуму непосредно након порођаја.

Посттрауматски стресни поремећај (ПТСП) развија се после излагања трауматском искуству и карактерише се симптомима повећане надражљивости (раздражљивост, тешкоће у концентрацији, несаница), избегавањем стимулуса који имају везе са доживљеном траумом (амнезија за догађај, избегавање мисли, осећања и разговора који за тему имају трауматски догађај, избегавање места и ситуација који подсећају на трауму) и поновним проживљавањем трауматског искуства (ноћне море, интрузивне мисли и слике које за тему имају трауматски догађај). По Дијагностичко-статистичком приручнику Америчког психијатријског удружења (DSM-IV) животна преваленца за ПТСП у Сједињеним америчким државама, за популацију одраслих, износи око 8%.

Једна од научних претпоставки настанка ПТСП-а јесте дисфункција хипоталамусно-питуитарно-адrenalне осовине (ХПА). Током акутног стреса активира се ХПА осовина, хипоталамус секретује кортикотропин рилизинг хормон (CRH) под утицајем амигдала. Даље CRH стимулише хипофизу у којој се ослобађа адренкортикотропни хормон (ACTH) који повећава секрецију глукокортикоидних хормона (кортизола) из кортекса надбубрежних жлезда. Постизањем одређене концентрације кортизола у крви активира се негативна повратна спрега, тј. хипокампус активира хипоталамус да смањи ослобађање CRH. Улога кортизола је да мобилише енергију у циљу постизања адекватног одговора на дејство стресора. Мерењем нивоа кортизола у крви може се пратити активност ХПА осовине. Многе студије указале су на везу између ниског нивоа кортизола и настанка ПТСП-а, док су неке то оповргле. Комплексне интеракције између различитих хормона који су повезани са стресом у стању емоционалне надражености какво се доживљава после излагања трауми вероватно утичу на формирање карактеристичних трајних трауматских сећања у ПТСП-у.

Мета анализа из 2003.год која је укључила 37 студија које су процењивале базалне вредности кортизола у периоду од 1980. до марта 2005. године, показала је да не постоје јасне разлике у базалној концентрацији кортизола између особа са ПТСП-ом и контролне групе. Показали су да жене са ПТСП-ом имају значајно ниже концентрације базалног кортизола него контролна група. Ово је могуће објашњење зашто су жене склоније да развијају ПТСП и зашто је потребно дуже време да се од њега опораве. Виши ризик за развој ПТСП-а код жена може бити повезан и са типовима

траума којима су изложене (физичко насиље, поготово сексуално злостављање) или избегавањем као стратегијом превладавања стреса.

Познато је да велики број психосоцијалних фактора ризика утиче на настанак антенаталних и постпарталних психичких поремећаја код жена, поготово недостатак подршке партнера или поузданости. Вероватно је да и биолошки фактори имају значајну улогу у настанку ових поремећаја. Значајне промене у нивоу одређених хормона, па и кортизола, догађају се током трудноће и порођаја. Могуће је да промене у функционисању ХПА осовине, хиперкортизолемија током трудноће и пад нивоа кортизола у постпарталном периоду могу учествовати у настанку различитих психичких поремећаја укључујући и ПТСП.

Последњих година говори се о „златним сатима“ тј. временском интервалу непосредно након дејства трауме у којем можемо терапијски деловати у смислу секундарне превенције настанка ПТСП-а, применом хидрокортизона чиме би било могуће, верује се, значајно променити учесталост и ток ПТСП-а.

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

Циљеви:

1. Одредити ниво кортизола у крви у прва два сата постпартално.
2. Пратити породиље у наредна три месеца, у циљу утврђивања преваленце посттрауматског стресног поремећаја.
3. Утврдити постојање могуће повезаности између нижих концентрација кортизола у крви и настанка посттрауматског стресног поремећаја.

Значај:

У складу са савременим научним и клиничким сазнањима у психијатрији, ово истраживање представља покушај да се допринесе разјашњењу за сада недовољно познате етиологије посттрауматског стресног поремећаја и укаже на могућу улогу биолошких фактора у његовом настанку.

Значај овог проспективног истраживања је у откривању учесталости посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и разумевање могуће повезаности нивоа концентрације кортизола у крви и учесталости појаве ПТСП-а.

Кеслер и сарадници су описали знатне трошкове које има друштво због последица на животни ток оболелих од ПТСП-а, а везано за родитељску способност, брачну нестабилност и професионалну дисфункционалност. Сугерисали су да рано препознавање и лечење могу значајно редуковати трошкове који настају због ПТСП-а, а који се одражавају како на јединку, тако и на друштво у целини.

Добијени резултати могли би дати допринос добро увремењеном медицинском реаговању након излагања особе трауми (превентивно давање хидрокортизона у „златним сатима“), затим бољем разумевању настанка постпарталних психичких поремећаја са циљем психоедукације и пружања подршке трудницама и породиљама, као и рано препознавање симптома ПТСП-а и започињање примене адекватне терапије.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Прве студије о постпарталном ПТСП-у датирају из 70- их година прошлог века. Тек са изменом дијагностичких критеријума Америчког удружења психијатара 1994.год (DSM IV) и предефинисањем А критеријума који се односи на дефиницију

трауме, почињу опсежна истраживања у домену превалнце и фактора ризика за настанак ПТСП-а. Најћешће се ради методолошки неусаглашеним истраживањима. Досадашње студије порођаја и ПТСП-а већином су биле усмерене на догађаје као што су трауматски порођаји, прекиди трудноће, превремени порођаји или перинатални губици, а тек од недавно износе се подаци да и регуларни порођај (порођај у термину са здравим исходом) може довести до развоја симптома ПТСП-а, па и до потпуног ПТСП-а. Такође је од значаја напоменути да је већина студија ПТСП-а ретроспективна, а да су веома ретке проспективног карактера.

Учесталост тј. преваленција ПТСП-а у постпарталном периоду према доступној литератури варира од 0 до 6% (у просеку се креће око 2%), док се поједини симптоми овог поремећаја региструју код 20 до 30% породиља. Порођај као трауматско искуство описује 20-50% свих породиља.

Поред фактора ризика описаних у вези са ПТСП-ом након излагања било ком трауматском искуству (на пр хипокортизолемија) могу се идентификовати бројни фактори ризика удружени са ПТСП-ом или симптомима ПТСП-а после порођаја, а који укључују: трудноћу и претходно постојеће фактори укључују токофобију (страх од порођаја), симптоме депресивности током трудноће, историју психолошких или психијатријских проблема, прворотке, непланиране трудноће, црте анксиозности, историју сексуалног злостављања (посебно у детињству), ниску самоефикасност и доживљај немања задовољавајуће подршке. Затим факторе који су удружени са самим порођајем и обухватају начин порођаја (на пр. хитан царски рез или инструментални порођај), одсуство партнера на порођају, доживљај неадекватне подршке партнера или особља у болници, факторе бриге (на пр. осећај да је недовољно информисана), интензиван страх за себе и/или бебу, доживљај губитка контроле (беспомоћност), раскол између очекиваног и интензитета доживљеног бола. Фактори ризика након порођаја укључују незадовољавајући систем социјалне подршке и накнадно ретрауматизовање породиља.

2.7. Методе истраживања

А) Врста студије:

Студија је проспективна, опсервационо- кохортна.

Б) Популација која се истражује:

Породиље ће пре укључивања у студију потписивати писани информисани пристанак за учешће у студији, а у складу са важећом регулативом Добре научне праксе и уз претходно одобрење надлежних Етичких комитета.

Узорак од 150 испитаница ће чинити породиље, прворотке старије од 18 година, са или без специфичног трауматског искуства током порођаја, са местом пребивалишта на територији града Београда. Биће укључене само жене порођене вагинално, са или без епидуралне анестезије и индукције, са терминским порођајем (37-42 недеље).

Искључујући критеријуми биће следећи: породиље које су непосредно пре порођаја болнички лечене у вези са трудноћом или неком другом медицинском индикацијом; породиље које су у другом стању остале путем вантелесне оплодње; телесна тежина мања од 45кг или већа од 100кг; актуелни или претходни ментални поремећај; историја злоупотребе психоактивних супстанци; ментална ретардација; раније постављена дијагноза ПТСП-а; испитанице које су примале медикаментозну терапију за ПТСП; соматске болести, односно медицинска историја која укључује следеће: конфузна стања, губитке свести и амнезију, Кушингов синдром, актуелне инфективне болести или нестабилни дијабетес мелитус. У студију неће бити укључене

ни испитанице које узимају терапију која може утицати на ХПА осовину (на пр. стероиде, бета блокаторе, индометацин) и оне које имају трауматска искуства (на пр. насиље у породици) којима би могле бити изложене током студије.

В) Узорковање:

Ова клиничка студија спроводиће се у Институту за ментално здравље и Гинеколошко акушерској клиници „Народни фронт“ у Београду у периоду од неколико месеци. У студију ће бити укључене све порођене жене (без рандомизације).

Дијагноза ПТСП-а биће постављена у складу са DSM-IV критеријумима.

Протокол се састоји од четири планиране визите.

На првој визити обавиће се следеће:

- потписивање информисаног пристанка;
- попуњавање социо-демографског упитника;
- мерење артеријске тензије и пулса породиље;
- прикупљање узорка венске крви за одређивање концентрације кортизола.

На другој, трећој и четвртој визити у једномесечним интервалима од порођаја обављаће се клиничко-психијатријска експлорација.

Одређивање серумске концентрације кортизола вршиће се одговарајућим комерцијалним ELISA тестом у Центру за медицинску биохемију Клиничког центра Србије.

Г) Инструменти процене:

У истраживању ће се користити интервју у циљу прикупљања социодемографских података.

Биће примењени специјализовани тестови за испитивање одређених клиничких синдрома и процену личности:

- Интервју за ПТСП (Clinician Administered PTSD Scale - CAPS) је структурирани упитник који садржи 30 ставки прилагођених дијагнози ПТСП-а у складу са DSM-IV критеријумима и може се користити за актуелну (у протеклих месец дана) или животну дијагнозу ПТСП-а, као и за процену симптома у протеклих недељу дана. Осим процене 17 симптома ПТСП-а, процењује се и утицај симптома на радно и социјално функционисање, клиничко побољшање у односу на претходно тестирање CAPS-ом, укупна тежина ПТСП-а, као и учесталост и интензитет пет придружених симптома (кривица због дела, кривица због преживљавања, „рупа у сећању“, деперсонализација и дереализација).
- Скала за процену депресије (Montgomery Asberg Depression Scale - MADRS) скала садржи десет ставки за процену тежине депресивне симптоматологије и за процену побољшања током антидепресивне терапије.
- Визуално-аналогна скала анксиозности (The Visual Analogue Scale for Anxiety - VAS) је хоризонтална или вертикална линија дуга 100мм чије су крајње тачке обележене екстремним вредностима „нисам анксиозан/а уопште“ и „анксиозан/а сам најјаче што могу“. Испитаник сам на линији уцртава субјективни доживљај анксиозности у тренутку испитивања.
- Шиханова скала за процену дисфункционалности (Sheehan Disability Scale - SDS) је упитник самопроцене који мери оштећење функционисања испитаника. Генеришу се четири скор: скор радне дисфункционалности, скор социјалне дисфункционалности, скор породичне дисфункционалности и укупни скор.
- Скала за процену димензија личности (NEO PI-R) је петостепена скала самопроцене која садржи 240 ставки које на основу самоизвештаја мере пет

базичних димензија личности (неуротицизам, екстраверзију, отвореност, сарадљивост и савесност).

Д) Снага студије:

Величина узорка потребна како би се проценио ПТСП на узорку породиља који је независан од преваленце ПТСП-а у општој популацији, а која износи 8%, рачуната је у програму STATISTICA. Анализа која је употребљена у израчунавању потребне величине узорка је Power Analyses.

Уколико се као критеријум преваленце ПТСП-а код породиља узме податак из истраживања Wijma и сарадника 1997.год, а то је 1.7% - потребна величина узорка је 125 испитаница. Уколико се као критеријум преваленце ПТСП-а код породиља узме податак истраживања Soet и сарадника 2003.год, односно 1.9%, потребна величина узорка је 142 испитанице.

Ђ) Статистичка обрада података:

У анализи дистрибуције мерених варијабли примениће се дескриптивна статистика, аритметичке средине, мере варијабилности (стандардне девијације, мере распршења) и проценти.

У анализи повезаности и интеракција вредности кортизола са мерама ПТСП-а и осталим мерама психопатологије биће примењена анализа варијансе у поновљеним мерењима (General Linear Modeling – Repeated Measures).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Овим истраживањем очекује се утврђивање учесталости ПТСП-а у постпарталном периоду и одређивање фактора ризика који доводе до настанка овог поремећаја. Такође, одређивање концентрације кортизола и његова повезаност са настанком ПТСП-а ће нам даље указати на могуће факторе који доводе до дисрегулације на хормоналном нивоу и самим тиме омогућити превентивно деловање уколико се покаже тачним претпоставка да је ПТСП повезан са хипокортизолемијом непосредно по дејству трауме. Такође, процењиваће се повезаност ПТСП-а са депресивношћу и анксиозношћу, одређеним цртама личности, као и квалитетом живота породиља.

2.9. Оквирни садржај дисертације

С обзиром на значај који имају последице посттрауматског стресног поремећаја након порођаја на мајку, а самим тиме и на бебу, целокупну породицу и друштвену заједницу од изузетног је значаја препознати све могуће факторе ризика који доводе до настанка овог поремећаја повезаног са порођајем као трауматским искуством.

Као што је наведено, овим истраживањем очекује се утврђивање учесталости посттрауматског поремећаја код породиља у тромесечном периоду, његова повезаност са концентрацијом кортизола у серуму, као и бројних фактора ризика који могу довести до настанка овог поремећаја. Пратиће се такође и депресивност и анксиозност, као и црте личности и квалитет живота породиља. Све наведено би помогло превенцији и правовременом дијагностиковању, те бољем терапијском исходу. Адекватно препознавање и лечење симптома ПТСП-а код породиља потенцијално би, дугорочно гледано, довело и до бољег квалитета живота мајки, беба и њихових породица.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже проф. Др Душицу Лечић Тошевски, редовног професора за ужу научну област Психијатрија Медицинског факултета Универзитета у Београду.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Славица Ђукић-Дејановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
2. **Проф. др Горан Михајловић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
3. **Проф. др Душан Станојевић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и акушерство

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова др мед. Маја Милосављевић испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављена, а научна методологија јасна и прецизна.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од великог научног и практичног значаја у циљу бољег разумевања посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду, утврђивања фактора ризика и правовременог дијагностиковања овог поремећаја, те као и могућих мера превентивног деловања.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата др мед. Маја Милосављевић под називом "**Преваленца посттрауматског стресног поремећаја (ПТСП) у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви**" и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. Проф. Др Славица Ђукић-Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија

2. Проф. Др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија

3.Проф. др Душан Станојевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Гинекологија и акушерство

У Крагујевцу
15. 04. 2014. године