

Медицински факултет
Универзитет у Крагујевцу
Крагујевац

ИЗБОРНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Предмет: Оцена научне заснованости теме докторске дисертације

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, од 7.10.2009. године бр. 01-6024/3-4 именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације др Маријане Станојевић, под називом:

„УТИЦАЈ АНТИПСИХОТИКА НА ХОМЕОСТАЗУ КОШТАНОГ ТКИВА“

На основу препоруке Изборног већа, комисија у саставу:

1. Проф. Др Снежана Живанчевић Симоновић, председник
2. Проф. Др Драган Миловановић, члан
3. Проф. Др Слободан Јанковић, члан
4. Проф. Др Горан Михајиловић, члан
5. Доц. Др Милан Петронијевић, члан

подноси Изборном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

I Биографски подаци

Кандидат др Маријана Станојевић, испуњава све услове предвиђене Законом о Универзитету (члан 57) и Статутом Медицинског факултета (члан 122) за израду докторске дисертације.

A. Лични подаци

Маријана Станојевић рођена је 20.01.1978. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и гимназију. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1997. године и на истом дипломирала 2003. године са просечном оценом 9,49. По завршетку основних, школске 2003/2004 уписала је последипломске-магистарске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу, смер: Клиничка и експериментална фармакологија. Од 2004. до 2005. године била је стипендиста Министарства за науку Републике Србије. Одлуком ННВ Медицинског факултета у Крагујевцу, 2006. године, прелази на докторске студије и уписује трећу годину студија на смеру за Клиничку и експерименталну фармакологију. Усмени докторски испит положила је 20.11.2008. године са оценом 9 (девет). Од 07.04.2005. године запослена је на Медицинском факултету у Крагујевцу, на радном месту асистента приправника на предмету Медицинска биохемија. Од октобра 2006. године је у јединственом двојном радном односу и у Клиничком Центру Крагујевац у Служби за лабораторијску дијагностику. Маријана Станојевић уписала је Специјалистичке студије из области Клиничке биохемије на Медицинском факултету у Београду 01.10. 2007. године.

Б. Научно истраживачки рад

Континуирани научно истраживачки рад др Маријане Станојевић огледа се у учешћу у истраживањима и публикавању радова у домаћим и међународним часописима.

В. Списак радова

В-1. Радови у међународним часописима, са SCI листе:

1. Stanojević M, Savin S, Cvejić D, Đukić A, Živančević Simonović S: Correlation of thyroglobulin concentrations measured by radioimmunoassay and immunometric assay and the influence of thyroglobulin antibody. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 2009; 30: 197–207.

В-2. Радови приказани на међународним научним скуповима:

2. Živančević Simonović S, Savin S, Stanojević M, Petrović M, Mijatović LJ. Influence of antithyroglobulin antibodies on thyroglobulin concentration measured by immunoradiometric assay. Goa, India, 2008.

В-3. Радови приказани на домаћим научним скуповима:

3. Stanojević M, Petrović M, Djukić A., Savin S, Dimitrijević Lj, Živančević Simonović S. Uticaj antitireoglobulinskih antitela na koncentraciju tireoglobulina izmerenu imunoradiometrijskim testom. *Medicinski časopis* 2007. 41(supl. 1).
4. Vrndić O, Živančević-Simonović S, Dimitrijević LJ, **Stanojević M**, Đukić A. I Arsenijević N. Korelacija koncentracija autoantitela specifičnih za tireoidnu peroksidazu određenih korišćenjem dva radioimunološka testa. *Medicinski časopis*, 2008; 42(1):28.

II Подаци о предложеној теми

Метаболичка обољења коштаног ткива настају због неравнотеже у коштаном промету, што доводи до промена у структури, јачини и маси коштаног ткива. Коштану масу могуће је измерити помоћу дензитометријских техника. Међутим одређивање молекулских параметара метаболизма коштаног ткива корисно је за откривање динамичких промена у самој метаболичкој неравнотежи. Одређивање биохемијских маркера коштаног метаболизма, као и минерала који улазе у састав коштаног ткива омогућава ближе разумевање патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости . Најважнија крајња консеквенца поремећеног метаболизма костију код особа које се лече антипсихотицима би била остеопороза. Остеопороза је најчешће метаболичко обољење коштаног ткива које захвата милионе људи широм света и доводи до високих трошкова у здравственом систему. Познато је да примена појединих лекова укључујући глукокортикоиде, антиконвулзивне лекове, антациде, хепарин, цитотоксичне лекове и литијум праћена повећаним ризиком за настанак остеопорозе . Велики број савремених студија показује честу повезаност примене антипсихотика и настанка остеопорозе код особа оболелих од схизофреније. Смањење минералне густине коштаног ткива код схизофрених пацијената најчешће последица кумулативног дејства процеса насталих због примене неуролептика и процеса повезаних са самом болешћу. Ови процеси укључују: хиперпролактинемију, хипогонадизам, повећану активност интерлеукина, као и полидипсију, дисбаланс калцијума, пушење цигарета, дефицит витамина, неадекватну исхрану, смањену физичку активност и смањено излагање светлости .

Претпоставља се да су наведени процеси удружени са повећаном ресорпцијом коштаног ткива. Иако постојећа литература сугерише да постоји утицај антипсихотика на метаболизам коштаног ткива, ближи механизми нису довољно истражени а постојећи подаци су контрадикторни и неусаглашени. Зато је циљ ове студије одређивање плазматских концентрација калцијума, хормона који регулишу његов метаболизам (PTH, калцитонин и витамин Д), магнезијума, фосфора и неких од параметара метаболизма коштаног ткива (остеокалцина, проколаген тип I пропептида, ALP-а, β -cross-laps) ради стицања ближег увида у утицај антипсихотика на метаболизам коштаног ткива.

Циљеви и хипотезе

Циљ ове студије је да истражи динамику промена репрезентативних биохемијских маркера коштаног метаболизма ради ближег разумевања патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости код особа изложених дејству антипсихотика.

Главни циљеви студије су:

1. Одредити серумске концентрације: калцијума, магнезијума, фосфора и албумина
2. Одредити концентрације: пролактина, PTH, калцитонина, витамина Д3
3. Одредити концентрације биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива: остеокалцина, проколаген тип I пропептида, унакрсно везаног телопептида колагена типа I (β -Cross Laps) и активности алкалне фосфатазе (ALP)
4. Одредити концентрацију калцијум везујућег протеина- протеина С100Б

Хипотезе истраживања везане су за ове специфичне циљеве:

1. Антипсихотици доводе до промене концентрације биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива
2. Антипсихотици доводе до промене концентрације калцијума и хормона који регулишу ниво калцијума
3. Међу антипсихотима постоје разлике у утицају на измерене параметре

Материјал и метод

Студија је дизајнирана као проспективно, експериментално истраживање у области биохемијске фармакологије. За истраживање ће се користити узорци крви болесника лечених антипсихотима на Клиници за психијатрију Клиничког центра Крагујевац а који су у поступку редовног, рутинског лечења достављани ради биохемијске дијагностике у Службу за биохемију. У свим узорцима који буду укључени у студију одређиваће се серумске концентрације релевантних параметара, који су груписани у следеће категорије: јони (калцијум, фосфор, магнезијум), ензими (серумска и коштана алкална фосфатаза), протеин серума (албумин), хормони (пролактин, калцитонин, витамин Д₃, паратхормон), пептиди и протеини костију (остеокалцин, проколаген, аминотерминални унакрсно везани телопептида колагена, тип I) и калцијум-везујући протеин (протеин С100Б). Сва испитивања вршиће се у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за Нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац.

У анализи прикупљених података користиће се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Као примарна варијабла истраживања ће се користити вредност површине испод криве (AUC, енгл. „area under the curve“) за вредности сваког од

појединачних параметара (нумеричке, континуиране варијабле) која ће бити одређена применом трапезоидног правила.

Примарни исход биће промена AUC у односу на хипотетичку екстензију базалне вредности, стандардизовано за период од једне (прве) недеље. Поред примарног, у даљој статистичкој анализи ће се користити различити други, секундарни исходи, у зависности од квалитативних и квантитативних карактеристика добијених података. Такве методе укључују, али не ограничавају се на анализу варијансе ради поређења резултата из вишеструких узорака или код међусобне компарације дејстава два и више антипсихотика. Посебно, дихотомном трансформацијом вредности параметара (нпр. пораст параметара изнад одређеног перцентила, одсуство таквог пораста) омогућиће се анализа утицаја и других релевантих фактора („confounding“) као што су пол, старост, дијететске навике, придружени други лекови и болести од значаја и друго. У ове сврхе ће бити коришћена бинарна мултипла логистичка регресија. За статистичку анализу ће бити коришћен одговарајући статистички софтвер, SPSS. Вредности AUC ће бити одређене коришћењем Микрософт Ексел програма уз употребу одговарајућег софтверског додатка („adds-in“) - „PK Functions for Microsoft Excel“. У зависности од типа расподеле прикупљених података и конкретног временског тока статистички прорачун може да укључи и друге одговарајуће параметарске и непараметарске методе у смислу тестирања хипотезе или утврђивања корелације међу варијаблима.

Студија ће се спроводити као академско, непрофитно, експериментално истраживање, уз одобрење надлежног етичког одбора (Етички одбор Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу). За експериментални рад ће се користити узорци серума болесника добијени у поступку рутинског лешења (према захтеву надлежног психијатра). Студијска документација и узорци серума неће садржати податке у вези персоналног идентитета болесника. Податке из историја болести ће прикупљати истраживач, доктор медицине са положеним стручним испитом, обавезан професионалном тајном. За спровођење предвиђених студијских биохемијских анализа у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за нуклеарну медицину, као и увид у историје болести Клинике за психијатрију биће затражена претходна сагласност надлежних руководиоца.

Очекивани резултати и значај студије

Очекује се да ће студија дати детаљан увид у промену серумских концентрација калцијума, хормона повезаних са његовим метаболизмом и биохемијских параметара метаболизма коштаног ткива, што ће имати практични значај.

С једне стране, резултати студије ће осветлити ближи механизам утицаја антипсихотика на метаболизам коштаног ткива, а са друге, створиће услове за планирање даљих циљаних истраживања, као и друге превентивне стратегије.

С обзиром да су подаци у доступној литератури оскудни и често контраверзни, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални допринос у области расветљавања механизма и значаја дејства антипсихотика на метаболизам коштаног ткива.

III Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научно истраживачког рада и публикованих радова асист. приправник др Маријана Станојевић испуњава све услове прописане Статутом Факултета и Законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а методологија јасна.
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација асист. приправника др Маријане Станојевић указати да постоји статистички значајан утицај појединих неуролептика на хомеостазу коштаног ткива.
4. Комисија предлаже Већу ментора Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Асист. приправника др Маријане Станојевић под називом: „УТИЦАЈ АНТИПСИХОТИКА НА ХОМЕОСТАЗУ КОШТАНОГ ТКИВА“ и одобри њену израду.

Предлог ментора

За ментора докторске дисертације Комисија предлаже Проф. Др Драгана Миловановића, ванредног професора Медицинског факултета у Крагујевцу.

10.11.2009. године

К о м и с и ј а

Проф. Др Снежана Живанчевић Симоновић, председник
Редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Ужа научна област: Патолошка физиологија

Проф. Др Драган Миловановић
Ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија

Проф. Др Слободан Јанковић, члан
Редовни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија

Проф. Др Горан Михајиловић, члан
Ванредни професор Медицинског факултета у Крагујевцу
Ужа научна област: Психијатрија

Доцент Др Милан Петронијевић, члан
Доцент на Војномедицинској академији
Ужа научна област: Интерна медицина