

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО – НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-10966/3-2 од 28.10.2015. год, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **мр сци. мед. Мирјане Мишковић** под називом:

„Процена типолошких разлика (ТСI) оболелих од шизофреније у односу на здраву популацију“

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. **Доц. др Владимир Јањић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. **Доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан.

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **мр сци. мед. Мирјана Мишковић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

А. Лични подаци

Мирјана (Мирко) Мишковић рођена 11.05.1968. године у Босанској Дубици. Запослена је у Универзитетском клиничком центру Републике Српске, Клиника за психијатрију. На Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци, Катедра за психијатрију, ангажована је у звању вишег асистента. Након завршених основних студија запослила се у Војно-медицинском центру Бања лука као љекар опште праксе у Служби хитне медицинске помоћи. Од 1995. године ради на Клиници за психијатрију УКЦ Републике Српске, у почетку као љекар на специјализацији, а након завршене специјализације из психијатрије као специјалиста психијатар. Од 2010. године је шеф одјељења за афективне поремећаје и кризна стања. Медицински факултет је завршила 1993. године на Медицинском факултету, Универзитета у Бањој Луци. Специјализацију из психијатрије завршава 2000. године у Новом Саду са одличним успјехом и тиме стиче звање специјалисте психијатрије. Послиједипломске студије „Биомедицинска истраживања“ је уписала 1996. године у Бањој Луци и завршила их током 1998. године са просјечном оцјеном 9, а у марту 2010. године је одбранила магистарски рад из уже научне области психијатрије под називом „Процјена ефикасности различитих група антидепресива у терапији велике депресије“. За стручног сарадника на Катедри за психијатрију изабрана је 2002. године, а за вишег асистента 2012. године. Стални судски је вјештак, именована од стране Министарства правосуђа од 2003. године. Завршила едукације из когнитивно-бихејвиоралне терапије, психотерапије психоза, едукацију насиља у породици и трансгенерацијског преноса насиља у породици, као и уводни курс

из породичне системске психотерапије. Предсједник је Удружења психијатара Републике Српске од 2012. године. Члан је Удружења психијатара Босне и Херцеговине од 2009. године и Европске психијатријске асоцијације од 2008. године. Завршила послиједипломски течај I категорије „Добра пракса и провођење клиничких испитивања“ у јуну 2010. године у Загребу. Радила је фармаколошку студију оправданости примјене „Варениклин тартарата код депресивних пацијената који пуше“, током 2010. и 2011. године у организацији Рfizer corporation и Клиничког центра Бањалука. Говори енглески језик и познаје рад на рачунару.

Б. Научно-истраживачки рад

Кандидат, мр сци. мед. Мирјана Мишковић се активно бави научно-истраживачким радом у УКЦ Републике Српске, Универзитет у Бањој Луци, Медицински факултет.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

“Процена типолошких разлика (ТСI) оболелих од шизофреније у односу на здраву популацију“

Предмет:

Личност се сматра битним аспектом шизофреније при чему неке преморбидне карактеристике личности могу бити повезане са ранијом појавом болести. Поставља се питање постоје ли неке специфичне особине личности, односно преморбидни знакови и симптоми пре појаве саме болести, тако да они чине саставни део поремећаја. Психобиолошки модел личности који је развио Cloninger посебно је важан за шизофренију, јер су димензије темперамента, осим димензије упорности, повезане са различитим системима неуротрансмитера који су део експресије симптома и главна мета антипсихотика. Генерално се верује да шизофрени пацијенти имају јединствени профил личности. Ова студија има за циљ да идентификује разлике у димензијама личности између шизофрених пацијената и здравих контролних субјеката кроз одвојену анализу мушкараца и жена.

Хипотезе:

Након детаљног прегледа публикација, дефинисања проблема и правца истраживања, кандидат мр сц мед Мирјана Мишковић је јасно поставила хипотезе истраживања. У истраживању се полази од тога да постоје статистички значајне разлике у ТСИ-особинама: импулсивности, стидљивости, емпатији итд., између испитаника са схизофренијом и контролне групе здравих испитаника. Такође се очекује да ће нови модел показати дијагностичку ваљаност у предвиђању и идентификовању особа склоних настанку схизофреног поремећаја.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, мр сци. мед. Мирјана Мишковић, објавила је рад у часопису категорије M51 који се објављује на једном од водећих светских језика, у коме је она први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске дисертације.

Mišković M. Comparison of tolerance of Venlafaxine, Paroxetine and Amitriptyline in Depression Therapy. Med Arh. 2015; 69 (2): 107-9 **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Постоји још увек много контраверзи да ли нека специфична психобиолошка димензија може бити повезана са димензијама симптома. Схизофренија је високо наследно оболење, са око 80 % варијанте која се може приписати генетском фактору. Све је више података да честе генетске варијанте са малим ефектом и да ретки генетски поремећаји са великим ефектом заједно одређују ризик за схизофренију. Из тог разлога, постоји повећани интерес за процену везе између димензија личности и клиничких карактеристика психотичних поремећаја. Фокус истраживања је идентификовање специфичних црта које су повезане са ризиком од схизофреније у општој популацији. Историјски, личност је била концептуализована кроз моделе категорија или димензија. Модели са категоријама су базирани на присуству или одсуству специфичних симптома, док модели са димензијама претпостављају континуум између нормалности и абнормалности. Психобиолошки модел темперамента и карактера R. Kloninger-a представља савремену теорију личности која настоји да обједини биолошко и

психолошко, као и нормално и патолошко, у јединствени концептуални оквир. О значају овог модела говори настојање да се нова DSM класификација поремећаја личности заснује на димензиалним основама које овај модел дефинишу. У задње време су порасла интересовања и расправе о односу личности и психопатологије, иако је литература о личности и карактеру пацијената таквих поремећаја много више ограничена. Однедавно се повећава број студија које се баве истраживањем особина личности психотичних пацијената и ефектима личности на развој и експресију симптоматологије, рецидив, социјално функционисање и исход. Сва досадашња истраживања показују да пацијенти са схизофренијом имају јединствен профил личности, који ће бити присутан у различитим културама и да већа промена личности у схизофренији мушкараца може бити у вези са њиховим слабијем укључивањем у друштво и социјалним функционисањем.

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

Значај истраживања

Испитивање особина личности код здравих особа у односу на оболеле од схизофреније је клинички важно, јер то може имати предиктивну вредност у идентификовању оних који имају склоност ка психичком обољењу. Значај истраживања је и да се направи модел који, са доста великом вероватноћом, може предвидети која особа ће оболети од схизофреније. На пример, не знамо да ли испитаник болује од схизофреније. Тестирамо га и наш модел покаже да је његова вероватноћа да болује или ће боловати од схизофреније 42%. Ово је велика вероватноћа и овај испитаник заслужује пажњу. Уколико је та вероватноћа, на пример, 0,9 %, онда је мала могућност да испитаник болује или ће боловати од схизофреније. Из напријед наведеног разлога, истраживања својстава личности су значајан допринос овом још увијек недовољно истраженом подручју.

Циљ истраживања

Како би доказала радне хипотезе, кандидат мр сци. мед. Мирјана Мишковић је јасно поставила следеће циљеве истраживања: да се на основу објективних, стандардизованих параметара (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS, Positive and Negative Schizophrenia Sindrom Scale - PANSS) за евалуацију симптома схизофреније испита да ли су разлике Temperament and Character Inventory (TCI) - особина (импулсивност, стидљивост, емпатија итд.) између испитаника са схизофренијом и групе здравих испитаника статистички значајне. Такође, са друге стране, да се направи модел који даје вероватноћу да неки (нови) испитаник оболи од схизофреније.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Већина истраживања везана је за поремећај личности, док је мањи број клиничких студија које се баве истраживањем димензија личности код схизофрених поремећаја, а које су потврдиле да пацијенти са схизофренијом могу показивати разлике у односу на општу популацију на неколико димензија темперамента и карактера који откривају стабилност одређено време. Генерално се верује да пацијенти са схизофренијом имају јединствени профил личности, као што је процењено кориштењем разних модела описивања личности. Студије које су користиле Cloninger-ов модел темперамента и карактера, упућују на то да су неколико димензија личности измењене у схизофренији.

2.7. Методе истраживања

А) Врста студије

Студија је дизајнирана као контролисано, нетерапијско, отворено и проспективно истраживање. У истраживање ће бити укључени испитаници који су оболели од схизофреније, који се лече на Клиници за психијатрију, Универзитетског клиничког центра Републике Српске. Контролну групу сачињавају здрави испитаници.

Б) Популација која се истражује

Истраживање ће се спровести у Клиници за психијатрију, УКЦ Бањалука. Укупно ће бити укључено 150 испитаника подељених у две групе. Прву групу ће сачињавати 75 испитаника оба пола који задовољавају критеријуме за схизофренију, дефинисаним по МКВ-Х и DSM-IV, хоспитализованих или амбулантно третираних на Клиници за психијатрију УКЦ Републике Српске током 2015. године, старости од 18-65 година, након потписивања информисаног пристанка. Искључујући критеријуми су: особе млађе од 18 година, испитаници са одузетом пословном способношћу, одбијање испитаника да учествују у студији с обзиром да сами дају пристанак. Другу, контролну групу сачињава 75 здравих испитаника, који су изабрани кроз медицинске интервјуе. Учешће у студији ће бити добровољно, а испитаници ће се у студију укључивати по добијању њиховог пристанка за учешће. Студија ће се спровести по добијању одобрења надлежног Етичког комитета.

В) Узорковање

Укључивање у студију у Клиници за психијатрију, УКЦ Републике Српске ће бити спровођено сукцесивно, без претходно утврђене рандомизације, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће бити постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

Контролну групу чине здрави испитаници до којих смо дошли методом случајног избора, који су изабрани из узорка базираног на популацији, старости од 18 до 65 година.

Г) Варијабле истраживања

- Независна варијабла - димензије личности;
- Зависна варијабла: вредности на скалама (оценске лествице - BPRS, PANSS);
- Контролне варијабле: пол, године живота, брачно стање, стручна спрема, запосленост, место боравка, број хоспитализација, почетак болести.

Д) Студијске процедуре

Такође, у току студијске посете вршиће се испитивање испитаника по упитницима.

BPRS скала се користи за процену психотичности и служи за откривање доминантних психопатолошких феномена из области афекта, мишљења, моторних и бихејвиоралних манифестација. Скала има деветнаест ајтема са седам могућности за одговор, степенујући интензитет симптома од 0-6.

PANSS скала ће бити употребљена за процену позитивне и негативне симптоматологије (од 7-49, 49 као најлошије), као и опште психопатологије (PANSS –G) са скором од 16-112.

Оцењивање је базирано на клиничком интервјуу, кога изводи искусан психијатар истраживач, едукован у употреби скала, где тотални скор представља целокупну тежину психијатријских симптома.

Упитник TCI се користи за процену особина и настао је као модификована верзија првог упитника TPQ (Tridimensional Personality Questionare) који се састојао од сто ајтема подељених у три скале. Додајући овом упитнику четири нове димензије, створен је TCI са 240 питања на која се одговара избором између ДА и НЕ одговора. Упитником је обухваћено седам скала подељених у 25 субскала, као и контролне скале за процену конзистентности одговора.

Поред пола, евидентирани ће бити и животна доб, степен образовања (ОШ, ССС, ВСС), запосленост (запослени, незапослени, пензионери), брачно стање (ожењен, неожењен, разведен), место боравка (град, село), број хоспитализација, почетак болести.

Ђ) Снага студије и величина узорка

Величина узорка је израчуната помоћу калкулатора за израчунавање величине узорка, а коришћени су резултати пилот-студије. Наиме, пилот-студија је показала да променљиве Трагање за новим, Истраживачко узбуђење и Емпатија праве разлику између оболелих од шизофреније и групе здравих испитаника. Калкулатор показује да у узорку здравих и узорку оболелих треба да буде најмање по 18 испитаника, уз претпоставку алфа

грешке од 0.05 и снаге студије 0.8 (бета грешка). Користећи бинарну логистичку регресију пилот-студија је показала да три променљиве утичу на појаву схизофреније. Препорука за бинарну логистичку регресију је да за сваку променљиву, у обе групе, треба да буде бар десет испитаника. Наше истраживање ће имати 150 испитаника (75 испитаника из скупине здравих испитаника и 75 испитаника у групи оболелих од схизофреније). Ако би истраживање показало да још нека променљива значајно утиче на појаву схизофреније, наш узорак од 150 испитаника био би сасвим довољан.

Е) Статистичка обрада података

Статистичка обрада података ће се радити у статистичком пакету SPSS 19.0. За проверу нормалности расподеле променљивих користиће се тестови Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Вилк. За тестирање разлика средњих вредности променљивих између две популације користиће се т-тест за независне узорке и Ман-Витнијев тест. Зависност категоријских променљивих биће испитивана помоћу Хи-квадрат теста и Фишеровог теста. Утицај променљивих на појаву схизофреније испитиваће се помоћу униваријантне и мултиваријантне бинарне логистичке регресије. Ова метода ће се користити и за прављење математичког модела, који треба да предвиђање за настанак схизофреније. Модел ће бити математичка формула $p = ez/(1 + ez)$, где је z збир који се рачуна помоћу променљивих чији је утицај на појаву схизофреније статистички значајан. Помоћу ове формуле се за сваког пацијента израчунава вероватноћа (односно проценат, ако се вероватноћа помножи са 100) да испитаник болује или ће боловати од схизофреније. Могућност променљиве да разликује здраве и болесне испитиваће се помоћу ROC кривих. За описивање резултата користиће се: фреквенције, проценти, аритметичке средине, стандардне девијације, медијане, 25-ти и 75-ти перцентил и 95% интервали поверења.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Боље разумевање о томе како и зашто структура личности утиче на здравље и болест, односно ко оболева и зашто, омогућило би развијање ефикаснијих програма превенције и промоције здравља. Потреба за обрадом ове теме је такође настала из очекивања да ће истраживање показати статистички значајне корелације те да ће модел који се добије, са доста великом вероватноћом, моћи предвидети која особа ће имати

склоност ка настанку схизофреног поремећаја. Резултати добијени у истраживању омогућиће нова сазнања у вези разлика у димензији личности између схизофрених испитаника и здраве популације, а самим тим и осветлити ову проблематику с обзиром на чињеницу да су до сада спроведене студије у овој области малобројне.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Студија је дизајнирана као контролисано, нетерапијско, отворено и проспективно истраживање. У истраживање ће бити укључено 150 испитаника подељених у две групе, при чему ће једну групу чинити 75 испитаника оба пола који задовољавају критеријуме за схизофренију, дефинисаним по МКБ-X и DSM-IV, хоспитализованих или амбулантно третираних на Клиници за психијатрију УКЦ Републике Српске током 2015.године, старости од 18-65 година, након потписивања информисаног пристанка. Другу, контролну групу ће сачињавати 75 здравих испитаника. Укључивање у студију у Клиници за психијатрију, УКЦ Републике Српске ће бити спровођено сукцесивно, без претходно утврђене рандомизације, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће бити постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка. Након избора испитаника, потписивања информисаног пристанка, објашњења сврхе истраживања, загарантованог права анонимности свих података, описа стандардизованих скала које ће се користити у истраживању и које ће испитаници попуњавати са терапеутом, приступиће се испитивању. У току студијске процедуре вршиће се испитивање испитаника по упитницима, BPRS скала и PANSS скала за утврђивање схизофреније, док се TCI упитник користи за процену TCI особина.

Истраживање у контролној групи здравих испитаника провешће се са студентима медицине, лекарима, радницима у јавним установама, током 2015. године у Бањој Луци.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације Комисија предлаже проф. др Драгана Раванића, који је ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну области Психијатрија. Проф. др Драган Раванић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања.

2.11. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Психијатрија

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, председник
2. **Доц. др Владимир Јањић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Психијатрија, члан
3. **Доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан

Закључак и предлог комисије

На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова мр сци. мед. Мирјана Мишковић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата мр сци. мед. Мирјане Мишковић, под називом **“Процена типолошких разлика (ТСИ) оболелих од схизофреније у односу на здраву популацију“** 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, председник

2. **Доц. др Владимир Јањић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан

3. **Доц. др Срђан Миловановић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду, за ужу научну област Психијатрија, члан.

У Крагујевцу, 18.12.2015. године