

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРЕДМЕТ:
ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 16. 04. 2014. године, одлуком 01-3924/3-11 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Значај симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреније у односу на фазу болести” кандидата др Амира Пељта, у следећем саставу:

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 Смиљка Поповић-Деушић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, у пензији

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Амира Н. Пељта и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата Др Амира Н. Пељта под називом „Значај симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреније у односу на фазу болести” представља оригиналну студију која се бавила испитивањем депресивних симптома код одраслих пацијената оболелих од шизофреног поремећаја у акутној фази болести као и утврђивањем промене у интензитету присуства симптома депресије у фази ремисије и акутне фазе. У оквиру тога испитани су повезаност социодемографских параметара са присуством депресивних симптома код оболелих од шизофреног поремећаја. Повезаност интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и психопатологијом испитивана је мерењем психометријским инструментима клиничке процене: Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (PANSS), Скала за процену недостатка увида у ментални поремећај (SUMD), Калгари скала за процену депресије у шизофренији (CDSS) и Скала за општу процену функционисања (GAF).

Контроверзе око ентитета депресивног синдрома у шизофренији перзистирају у литератури и клиничкој пракси, мењајући се зависно од временских и географских координата. Упркос напретку генетских студија, неуроимџинг метода и биохемијских испитивања у психијатрији, депресивни синдром тумачи се различитим концептима и дијагностикује различитим класификационим критеријумима.

Симптоми депресије јављају се веома често код пацијената који болују од шизофреније, а утврђена преваленца у различитим студијама креће се од 71-75 %. Варијабилност у студијама потиче од фазе болести у којој су се пацијенти налазили у тренутку опсервације, метода процене, као и дијагностичких критеријума примењених за шизофренију и депресију.

Симптоме депресије често је тешко дијагностиковати код пацијената са шизофренијом. Постоје различити разлози за то као што су феноменолошка сличност са негативним симптомима, шизоафективним поремећајем и органским менталним

поремећајима као и пратеће дејство антипсихотика или психолошка реакција на болест. Главни делинеациони феномен између депресије и негативних симптома је „blue mood“, тј. изражено субјективно осећање нерасположења и заравњеност афекта. У схизофренији могу бити присутни симптоми попут анергије, анхедоније, алогије, апатије и социјалног повлачења, као и биолошки симптоми инсомнија и ретардација, због чега их је тешко разликовати од негативних симптома, јер могу бити саставни део болести одвојен од суперпонованог депресивног поремећаја. Диференцијална дијагноза схизофреније са депресивним симптомима од схизоафективног поремећаја није, такође, једноставна. Према МКБ-10 схизоафективна депресија дефинисана је у складу са различитим дијагностичким схемама, што је резултирало у варијацијама граница између схизоафективне депресије и депресије у схизофренији. Насупрот томе, у DSM-IV схизоафективни поремећај односи се на пацијенте код којих афективна симптоматологија претходи или је истовремено присутна са схизофреним симптомима, у оквиру исте епизоде.

Како су разни фактори ризика већ описани за схизофренију, укључујући културалне, географске и социјалне, знање о факторима ризика који се повезују специфично са коморбидитетом депресије код схизофреније, још је прилично ограничено. Сами симптоми схизофреније могу представљати значајан фактор ризика за развој депресије на шта указују студије које, међутим, недоследно показују позитивну и негативну повезаност са позитивним и негативним симптомима. Контрадикторни су и подаци да повећан увид представља значајну везу са развојем депресије код оболелих од схизофреније, као и да старији пацијенти са схизофренијом имају већу шансу за коморбидитет са депресијом. Особе са симптомима депресије код схизофреније имају лошије дугорочно функционисање и квалитет живота, као и више проблема са законом у односу на групу недепресивних пацијената.

Од значаја истраживања са становишта актуелности је и евидентирање предикторских фактора значајних за присуство симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреног поремећаја.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података "Medline" и "CoBSON" помоћу следећих кључних речи: „depressive symptoms“, „schizophrenia“, „intensity of symptoms“ и „phase of illness“ утврђено је да до сада није спроведена студија у којој је испитивано лонгитудинало разматрање депресивних симптома у схизофреном поремећају као и повезаност психопатологије и клиничких параметара са интензитетом депресивних симптома, која је по форми и садржини идентична овој студији. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Амира Н. Пељта под називом „Значај симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреније у односу на фазу болести“, урађена под менторством проф. др Душице Лечић-Тошевић, представља резултат оригиналног научног рада који доприноси бољем разумевању заступљености, ризикофактора, тока и исхода депресивне симптоматологије у оквиру схизофреног поремећаја.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Амир Пељторођен је 05. 05. 1982. године у Бања Луци. Медицински факултет у Крагујевцу уписао је 2001. године и завршио у јануару 2008. године са просечном оценом 9,66. Након лекарског стажа стручни испит положио је у септембру 2008. године. Током студија на Медицинском факултету у Крагујевцу учествовао је више пута на студентским конгресима са међународним учешћем. Докторске академске студије, смер Неуронауке, уписао је школске 2008/09. године, а усмени докторски испит положио је 17.01.2011. године са оценом 10 (десет).

Од 2008-2010. године др Пељто радио је на Медицинском факултету у Крагујевцу, прво као сарадник у настави, а потом асистент-приправник на предмету Анатомија. Од 2009. године ради као сарадник у настави на Војно-медицинској академији на предмету Анатомија. Стално је запослен као клинички лекар у Институту за ментално здравље у

Београду од јула 2010. године, а од априла 2011. налази се на специјализацији из Психијатрије.

Учествовао је на више националних и међународних конгреса, као и у неколико међународних школа за које је добијао стипендије. У периоду од 2010-2012. био је члан истраживачког тима Института за ментално здравље у мултицентричном, међународном пројекту «Варијације броја генских копија као фактор ризика за психијатријске поремећаје код деце», који је подржала ЕУ, у оквиру FP7.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

Кандидат др Амир Н. Пелтоостварио је 7,5 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих у складу са важећим Законом о високом образовању, Статутом Факултета медицинских наука и Правилником о стицању звања наставника Универзитета и то: два рада у часопису категорије M23 и један рад у часопису категорије M52, чиме је, у складу са чланом 204. став 3. пречишћеног текста Статута Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, испунио услов за одбрану докторске дисертације.

1. Vulović M, Živanović–Mačužić I, Jeremić D, Stojadinović D, Tanasković I, Popović Deušić S, **Peljto A** and Toševski J. Morphometric characteristics of the neurons of the human subiculum proper. Archives of biological sciences, 2012; 64(3): 1157-1163. **IF 0,360 M 23 - 3 бода**
2. Sazdanović M, Sazdanović P, Živanović-Mačužić I, Jakovljević V, Jeremić D, **Peljto A**, Toševski J. Neurons of human nucleus accumbens - Golgi morphology. Vojnosanitetski preglad 2011; August, Vol. 68 (No.8): 1-10. **IF 0,210 M 23 - 3 бода**
3. Pesic D, **Peljto A**, Lukic B, Milovanovic M, Svetozarevic S, Lecic-Tosevski D. Cerebellar Cognitive Affective Syndrome Presented as Severe Borderline Personality Disorder. Hindawi Publishing Corporation, Case Reports in Medicine, 2014; Article ID 894263. **IF 0 M52 – 1,5 бод**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања су усклађени. Планирани циљеви истраживања одобрени при оцени научне заснованости теме и постављени у раду, остали су у највећој мери исти. Примењена методологија истраживања такође је идентична одобреној.

Докторска дисертација кандидата Амира Н. Пељтапод називом „Значај интензитета симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреније у односу на фазу болести” садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература.

У уводном делу кандидат је јасно, прецизно и свеобухватно, користећи најсавременије податке из литературе, изложио досадашња сазнања о клиничкој слици шизофреније, са посебним освртом на мултидимензионални конструкт овог менталног поремећаја који обухвата различите аспекте психопатологије, социјалног функционисања и квалитета живота. Разматрана је еволуција у концептуализацији шизофреније током историје. Посебна пажња посвећена је утицају шизофреније на индивидуални квалитет живота и на друштво у целини, као и на свеprisутни проблем стигматизације пацијената оболелих од шизофреније. У даљем теоретском разматрању акценат је стављен на депресивну симптоматологију у оквиру шизофреније. Детаљно су изложена најновија сазнања која су довела до реконцептуализације парадигме преклапања афективног и шизофреног спектра као и проблеми дијагностиковања и диференцијалне делинеације депресивних симптома у шизофренији од других синдрома. Изложени суклиничка симптоматологија, ток и исход као и најновији неуробиолошки налази депресивних симптома у шизофренији. На крају, разматран је савремени фармакотерапијски приступ афективних симптома у шизофренији.

У другом поглављу јасно су изложени основни и специфични циљеви истраживања.

Основни циљеви ове студије су били следећи:

1. Утврђивање преваленце депресивних симптома код одраслих пацијената оболелих од шизофреног поремећаја, у акутној фази болести.

2. Утврђивање промене у интензитету симптома депресије у фази ремисије у односу на акутну фазу болести код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја.

У складу са основним циљевима постављени су следећи посебни циљеви:

1. Испитати повезаност социодемографских параметара са присуством депресивних симптома код оболелих од шизофреног поремећаја.
2. Испитати повезаност интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и психопатологијом, мереном психометријским инструментима клиничке процене (PANSS, CDSS, GAF, CGI, SUMD).
3. Евидентирање предикторских фактора значајних за присуство симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреног поремећаја.

Материјал и методологија рада подударни су са наведеним у пријави дисертације и презентовани на одговарајући начин. Истраживање је спроведено у складу са Кодексом добре научне праксе Медицинског факултета у Београду и Крагујевцу и Института за ментално здравље. Узорак је иницијално чинило 109 пацијената који су примљени на болничко лечење у Институт за ментално здравље, а којима је у претходном периоду постављена дијагноза шизофреније према критеријумима DSM-IV. Од укупног броја пацијената њих 9 је искључено због непостизања ремисије или одустајања од лечења услед некомпљантности, тако да је финални узорак чинило 100 пацијената оболелих од шизофреније. Пацијенти су посматрани у две различите фазе болести: у акутној фази болести, тј. приликом пријема на хоспитални третман и у фази иницијалне ремисије након просечно 6 недеља лечења. Смањењена Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније (PANSS скала) за $\leq 50\%$ сматрано је да је ремисија постигнута. Примена полуструктурисаног упитника, хетероanamнестички подаци, увид у комплетну претходну медицинску документацију, као и неуролошки и физикални преглед обављани су на почетку лечења, приликом пријема на одељење, уз процену психопатологије која је вршена помоћу следећих скала: Скала за процену позитивног и негативног синдрома шизофреније - Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Скала за процену недостатка увида у ментални поремећај - Scale for the Assessment of Unawareness of Mental Disorder (SUMD), Калгари скала за процену депресије у шизофренији - The Calgary

Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Скала за општу процену функционисања - Global Assessment of Functioning (GAF) – GAF нумеричка скала (0-100) која служи за процену нивоа друштвеног, професионалног и психолошког функционисања на основу DSM-IV дијагнозе. Након просечно 6 недеља хоспиталног лечења, код пацијената је вршена процена психопатологије помоћу PANSS скале и уколико је дошло до умањења симптоматологије са пријема за $\leq 50\%$ уз објективно сагледавање клиничке слике и праћења терапијског протокола, сматрано је да је ремисија постигнута, тако да су такви пацијенти укључени у даљу процедуру.

Резултати истраживања приказани су систематично и добро документовани. Резултати истраживања прецизно су приказани на 14 табела и 2 графикана. Резултати обухватају демографске карактеристике испитаника оболелих од схизофреније са и без депресивне симптоматологије. Приказаним резултатима документовано је да пацијенти оболели од схизофреније са депресивном симптоматологијом, живе сами и имају мало или уопште немају свакодневне контакте у односу на недепресивну групу. Показано је да у акутној фази на појаву или одсуство депресивне симптоматологије није постојала разлика између оних који су у браку и оних који то нису,. Занимљиво је, такође, да је у фази ремисије регистрована статистички значајна разлика између депресивне и недепресивне групе испитаника - депресивна група била је у већем степену у браку. Анализа родитељства показала је да је у групи пацијената са депресивном симптоматологијом родитељство било чешће у односу на недепресивну групу.

Налази су показали да је група недепресивних пацијената у знатно већој мери била изложена опстетричким компликацијама при рођењу. Најчешће компликације током трудноће мајки у групи пацијената оболелих од схизофреније били су превремени порођај и присуство мале тежине на рођењу.

Један од кључних резултата спроведеног истраживања јесте да је преваленца депресивне симптоматологије у акутној фази виша и износи 23%, док је у фази ремисије нижа и износи 13%. Иако је стопа депресивне симптоматологије у фази ремисије ниска, такви симптоми могу перзистирати или се појавити током хоспиталног лечења код неких пацијената и значајно редуковати квалитет живота ових пацијената. Анализом повезаности интензитета депресивних симптома са клиничким параметрима и

психопатологијом, мереним психометријским инструментима клиничке процене добијени су резултати да је група испитаника са депресивном симптоматологијом у акутној фази имала значајно мање позитивних симптома (вредности на PANSS лествици позитивних симптома) у поређењу са недепресивном групом испитаника, као и да је укупни збир на SUMD скали нижи код депресивне групе што означава бољи увид. Резултати вредности на CDSS скали показали су да депресивна симптоматологија у акутној фази у односу на фазу ремисије, поред афективне компоненте има и соматске корелате депресивности попут раног јутарњег буђења, који се адекватним фармакотерапијским приступом редукују.

Анализа предикторски фактора депресивних симптома у акутној фази и ремисији показала је су да клинички фактори бољи предиктори депресије у акутној фази од социодемографских фактора, док је у фази ремисије обрнут случај. Повећан увид је важан предикторски фактор појаве депресивних симптома у акутној фази схизофреног поремећаја, док успостављање ремисије зависи од квалитета и структуре односа у брачној заједници и родитељства.

У поглављу Дискусија анализирани су добијени резултати и поређени са подацима из литературе из ове области. Коментари добијених резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Резултати су детаљно дискутовани у контексту утицаја гена за галектин-3 на развој гојазности и тип 2 дијабетеса, утицаја гена за галектин-3 на дијетом индуковану инфламацију у висцералном адипозном ткиву, панкреасним острвцима и системској циркулацији, као и на молекуларне механизме настанка инсулинске резистенције.

Литература је адекватна по обиму и садржини. Наведени су, у међународним оквирима, најзначајнији оригинални и прегледни научни радови у овој области.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Амира Н. Пељтапод називом „Значај интензитета симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреније у односу на фазу болести“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата и њихове дискусије кандидат изводи следећи опште закључке:

- Преваленца депресивне симптоматологије код пацијената оболелих од шизофреније у акутној фази болести у студијској групи износи 23%.
- Депресивни симптоми у шизофренији израженији су током акутне психотичне фазе у односу на фазу ремисије.

Сажетак специфичних закључака истраживања је:

- Преваленца депресивне симптоматологије у фази ремисије је ниска при чему депресивни симптоми упркос терапији могу и даље да перзистирају или да се појаве током хоспиталног лечења код неких пацијената.
- Пацијенти оболели од шизофреније са депресивном симптоматологијом, углавном живе сами и имају мало или уопште немају свакодневне контакте у односу на недепресивне пацијенте оболеле од шизофреније.
- У фази ремисије депресивна група пацијената у већем степену била је у браку.
- Пацијенти са депресивном симптоматологијом у већем степену су се остварили као родитељи у односу на недепресивну групу.
- Недепресивна група пацијената оболелих од шизофреније у знатно већој мери била је изложена опстетричким компликацијама приликом рођења.
- Депресивна симптоматологија у акутној фази поред афективне компоненте има и соматске корелате, тј. биолошке маркере депресивности попут раног буђења у односу на ремисију.
- На основу логистичке регресије закључено је да су клинички фактори били бољи предиктори депресије у акутној фази од социодемографских фактора, док је у фази ремисије обрнут случај.
- У акутној фази шизофреног поремећаја повећан увид важан је предикторски фактор појаве депресивних симптома у шизофренији.
- Успостављање ремисије зависи од квалитета и структуре односа у брачној заједници и родитељства.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Презентовани резултати истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању значаја и утицаја симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреније, а у циљу правовременог дијагностиковања, потпунијег праћења тока болести и смањењу суцидног ризика. У овом истраживању идентификовано је колико се често депресивна симптоматологија јавља код пацијената оболелих од схизофреније у испитиваном узорку. Поред тога, регистровани су клинички и епидемиолошки фактори повезани са депресивним симптомима, и утврђен је модел објашњења за појаву депресивних симптома на основу тих фактора.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Прелиминарни резултати истраживања биће приказани на међународном конгресу 1st International Review of Psychiatry (InterΨ2014) у Београду у јуну 2014. године. Коначни резултати истраживања су у припреми за штампу.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Амира Н.Пелтапод називом „Значај интензитета симптома депресије код пацијената оболелих од схизофреније у односу на фазу болести“ на основу свега наведеног оцењује да је истраживање у оквиру докторске дисертације утемељено на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно спроведено. Добијени резултати су прегледни, јасни и адекватно дискутовани.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Амира Н. Пелта, урађена под менторством проф. др Душице Лечић-Тошевић, има оригинални научни и практични значај у разумевању значаја и утицаја депресивне симптоматологије у оквиру схизофреног поремећаја.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Значај интензитета симптома депресије код пацијената оболелих од шизофреније у односу на фазу болести“ кандидата Амира Н. Пелтабуде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

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

Проф. Др Смиљка Поповић-Деушић, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија - члан

Крагујевац, 05. 05. 2014. године