

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке, Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 18.01.2017. године, одлуком IV-03-65/35 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима**“ кандидата Светлане Ристић, у следећем саставу:

1. **Проф. др Драган Миловановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник;
2. **Проф. др Сања Коцић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, члан;
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан;
4. **Доц. др Владимир Јањић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан;
5. **Доц. др Олгица Михаљевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата Светлане Ристић 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 Светлане Ристић под називом „Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима“ представља оригиналну студију чија је тема утврђивање концентрације витамина Д у облику 25(OH)D, код испитаника са различитим менталним поремећајима и учесталости дефицита витамина Д код ове популације болесника. У докторској дисертацији је испитан однос између статуса витамина Д и присуства фактора ризика за поремећај коштане хомеостазе као што су дисбаланс електролита који су директно (калцијум, фосфор, магнезијум) или индиректно (натријум) повезани са хомеостазом витамина Д и других важних клиничких варијабли (фактори који утичу на ниво витамина Д), укључујући и психотропну медикацију код оболелих од менталних болести. Овај приступ ретко је коришћен у претходним студијама сличног дизајна и подаци о истраживаној теми у овој субпопулацији су, углавном, оскудни.

Докторска дисертација је пружила јасне доказе да су са недостатком витамина Д статистички значајно повезани фактори као што су женски пол и употреба клозапина. Код жена и болесника који су лечени клозапином средње концентрације витамина Д у серуму биле су ниже за најмање 20% него код мушкараца и испитаника који нису употребљавали клозапин па је у том погледу, примарни циљ студије, да утврди значајне факторе за дефицит овог витамина, испуњен. С друге стране, утврђено је да су фактори који се односе на здраве животне стилове као што су физичка активност, вежбање, боравак на сунцу и исхрана (изнутрице у исхрани) значајно чешћи код испитаника без недостатка 25(OH)D у серуму, чиме је сугерисана њихова протективна улога. Поред тога, студија потврђује налазе ранијих истраживања да је присуство менталне болести (углавном депресије и шизофреније) повезано са клинички значајним недостатком витамина Д код многих испитаника, али, за разлику од других студија, у предметној докторској дисертацији утврђена је много већа преваленца тог поремећаја. Друга истраживања која су код нас спроведена су утврдила да је, током последње две деценије у којима је становништво Србије било изложено значајним и у много чему јединственим стресним околностима и другим штетностима околине, дошло до повећања менталних и других здравствених проблема међу становништвом, са последичним значајним утицајем на јавно здравље. Стога, утврђивање статуса витамина Д код испитаника оболелих од менталних болести у приложеној студији представља новину која оправдава даља, циљана истраживања на ову тему. Додатно, механизми који повезују менталну болест, психотропне лекове и витамин Д још увек су недовољно познати и такође захтевају даља циљана истраживања. Практичне импликације резултата студије би могле да се односе на разматрање модела за скрининг дефицита витамина Д код болесника са менталним болестима и поседица које би он могао да има за планирање и спровођење превентивних и терапијских стратегија у области менталног и соматског здравља.

На основу изложених доказа закључује се да је докторска дисертација допринела бољем сагледавању преваленце дефицита витамина Д код болесника оболелих од различитих врста менталних поремећаја у повезаности са различитим протективним и факторима ризика. Како у овој области код нас до сада нису спроведена таква истраживања а слична истраживања ни у другим земљама нису честа, резултати студије имају и научни и практични значај. Недостатак витамина Д у овој субпопулацији становништва би могао да буде предмет будућих јавно-здравствених мера које се односе на промоцију здравих животних стилова и правилне исхране а које припадају пољу превентивне медицине.

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 „Pubmed” и „Scopus” помоћу кључних речи „vitamin D”, „mental disorders”, „avitaminosis”, „risk factors”, „protective factors”, утврђено је да до сада није спроведена студија у којој су анализирани фактори који утичу на концентрацију витамина Д код особа са менталним поремећајима, која је по форми и садржини идентична овој студији. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Светлане Ристић под називом „Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима”, урађена под менторством проф. др Сандре Живановић, представља резултат оригиналног научног рада који доприноси бољем разумевању проблема дефицита витамина Д код особа са менталним поремећајима.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Светлана Ристић је рођена је 22.09.1974. године у Ваљеву. У Београду је завршила Вишу медицинску школу 1996. године и Дефектолошки факултет 2003. године. Специјализацију из области еколошког менаџмента завршила је 2008. године на Техничком факултету у Чачаку. Докторске академске студије, смер Народно здравље, уписала је школске 2008/2009. године, а усмени докторски испит положила је 2011. године са оценом 9 (девет). Стално је запослена у Институту за онкологију и радиологију Србије у Београду од 1996. године, ради на пословима здравственог сарадника специјалисте за превенцију. Учествовала је на бројним научним конгресима у земљи и иностранству на којима је изложила резултате сопствених истраживања и похађала је више различитих едукативних програма из области медицине. Тренутно је учесник два домаћа научна пројекта.

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

Кандидат, Светлана Ристић, је објавила три рада у часописима са SCI/SCIE листе од којих је један из теме докторске дисертације и два рада у националним часописима индексираним у међународним базама часописа. Тиме је кандидат, Светлана Ристић, испунила услов за одбрану докторске дисертације, у складу са одредбама закона и одговарајућих прописа факултета и универзитета.

1. **Ristic S**, Zivanovic S, Milovanovic D, Janjic V, Djokovic D, Jovicevic A, Stanojevic Pirkovic M, Kocic S. Vitamin D deficiency and associated factors in patients with mental disorders treated in routine practice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2017; 63(2). (in press). **M23, 3 бода.**
2. **Ristic S**, Jovicevic A, Kocic S, Spasojevic M, Maricic A. Development of new material for the environmental-friendly energy generation process. *Sci Sinter* 2011; 43(1): 71-80. **M23, 3 бода.**
3. Mihailovic N, Trajkovic G, Simic-Vukomanovic I, **Ristic S**, Kocic S. Agreement between admission and discharge diagnoses: analysis by groups of international classification of diseases, X revision. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(12): 1125–31. **M23, 3 бода.**
4. Velickovic V, Simovic S, Sarenac T, Mihailovic N, **Ristic S**, Zivanovic S. Experience of ocular symptoms among allergic rhinitis patients depending on types on aeroallergens. *Ser J Exp Clin Res* 2015; 16(4): 313-8. **M52, 1.5 бод.**
5. Radevic S, Mihailovic N, Kocic S, Radovanovic S, Milosavljevic M, Zivanovic S, **Ristic S**. Satisfaction of medical staff in primary health care of Sumadija district. *Med J (Krag)* 2015; 49(1): 7-12. **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 примењена методологија истраживања су идентични одобреним.

Докторска дисертација кандидата, Светлане Ристић, под називом „Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима“ садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература.

Уводни део има девет потпоглавља: ментално здравље кроз историју, ментални поремећаји и друштвени развој, ментални поремећаји као глобални јавно здравствени проблем, карактеристике менталног здравља грађана у Републици Србији, превенција менталних поремећаја и унапређење менталног здравља, класификација менталних поремећаја, витамин Д, фактори који утичу на ниво витамина Д и ментални поремећаји и витамин Д. У овом поглављу су, поред других тема, посебно јасно, прецизно и свеобухватно, коришћењем савремених података из литературе, изложена досадашња сазнања о витамину Д, факторима који утичу на концентрацију витамина Д, менталним поремећајима као глобално-јавно-здравственом проблему. Изложена су најновија сазнања о повезаност витамина Д и морфо-функционалних карактеристика нервног система у здрављу и болести и, последично, менталних функција. На крају овог поглавља је указано на врло актуелну потребу даљих истраживања у овој области која треба да буду усмерена на утврђивање узрока недостака витамина Д и његову улогу у унапређењу целокупног здравља код особа са менталним поремећајима.

У другом поглављу јасно су изложени примарни и секундарни циљеви и хипотезе истраживања. Основни циљеви ове студије били су следећи: а) утврђивање концентрације витамина Д код испитаника са различитим врстама менталних поремећаја; б) утврђивање степена повезаности дефицита витамина Д и различитих врста менталних поремећаја; в) испитивање утицаја демографских параметара, дијететских и хабитуалних фактора, мускуло-скелетног статуса, лекова и придружених соматских обољења на концентрацију витамина Д.

Материјал и метод рада имају седам потпоглавља: врста студије, студијска популација, план студије, студијске процедуре, варијабле истраживања, етички аспекти студије и статистичка анализа. Материјал и метод рада дати у докторској дисертацији су подударни су са наведеним у пријави дисертације и презентовани на одговарајући начин. Студија је спроведена као академско и непрофитно истраживање, према принципима Добре клиничке праксе, Добре лабораторијске праксе и Хелсиншке декларације. Пре спровођења студије протокол истраживања и друга потребна документа била су достављена ради мишљења, одобрења, надлежном етичком одбору, Етичком одбору Клиничког центра „Крагујевац“ и Етичком одбору Дома здравља у Крагујевцу. У студију је укључено 220 болесника који су се лечили у Клиници за психијатрију Клиничког центра „Крагујевац“ (амбулантно и на болничком одељењу) и у Специјалистичко-консултативној служби, Одељења за неуропсихијатрију Дома здравља Крагујевац у периоду мај-јун 2014. године. Испитаници су били старији од 18 година, оба пола оболели од различитих менталних поремећаја. Студија је дизајнирана као студија пресека. Подаци о менталном статусу су прикупљани опсервационом методом на основу увида у већ постојећу медицинску (психијатријску) документацију. Поред тога, сваки испитаник је попуњавао упитник, током интервјуа са истраживачем, који је имао полуструктурирану форму а креиран је ради процене статуса витамина Д на основу претходних студија из ове области, укључујући и студије из истог географског подручја. Студијске процедуре су укључивале узимање узорака крви према важећим стандардима за биохемијске анализе, и одређивање серумске концентрације витамина Д у облику 25(OH)D, калцијума, фосфора, магнезијума, натријума и калијума.

Примарна зависна варијабла је концентрација витамина Д, у облику 25(ОН)D у серуму, исказана у ng/ml а дефицит је утврђиван на основу важећих, опште прихваћених смерница у овој области. Вредности социо-демографских и клиничких параметара сматрани су факторима ризика или факторима од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Статистичке методе су укључиле прорачун студијског узорка, методе дескриптивне статистике, методе тестирања хипотезе, бинарну логистичку регресију и корелацију.

Резултати истраживања приказани су систематично и добро су описани и документовани, а приказани су у 28 табела и 10 слика (графикона). Поглавље има 14 потпоглавља у којима се излажу опис демографских карактеристика испитаника, детаљне вредности концентрација витамина Д, анализу дефицита витамина Д са бројним другим чиниоцима (демографске карактеристике, ухрањеност, лоше навике, карактеристике болести, употреба психофармака, исхрана, боравак на сунцу, физичка активност, електролити), резултати корелационе анализе, бинарне логистичке регресија и теста слагања.

Текст резултата у свом почетном делу описује демографске карактеристике испитаника. Просечни испитаник био на крају пете деценије живота, а најстарији је припадао категорији веома старих особа. У студијској популацији било је три четвртине жена тако да је дистрибуција пола значајно различита од очекиване. Већина жена је у категорији испитаника са дефицитом витамина Д који је значајно чешћи него код мушкараца. Највећи део испитаника је био са нормалном телесном тежином а већи број гојазаних је у категорији испитаника са дефицитом витамина Д. У студији је нешто преко половине испитаника било у групи пушача, што је у сагласју са добро познатом чињеницом да је пушење дувана код особа са менталним болестима значајно заступљено.

Испитаници су се у просеку лечили око седам година, нешто краће они без дефицита витамина Д. Утврђено је да је у подгрупи испитаника са депресијом недостатак витамина Д, у просеку, за трећину већи него у општој популацији. У студији у просеку сваки испитаник је имао по једну болест за коју се зна да је повезана са дефицитом витамина Д. Највећи број испитаника болује од артеријске хипертензије а већи удео њих је био у категорији са дефицитом витамина Д. У студији је утврђена повезаност хроничне опструктивне болести плућа и концентрације витамина Д док статистички значајна повезаност није установљена код других идентификованих соматских болести. Наредни делови поглавља резултати су посвећени детаљној анализи психотропне медијације. Најчешћи лекови који су користили испитаници у студији су били седативи и хипнотици, следе антидепресиви, потом психотици и на крају антиепилептици. Доказано је да су болесници лечени клозапином имали значајно чешћи дефицит витамина Д него остали болесници у студији. У погледу других лекова, није утврђена значајна повезаност са дефицитом витамина Д.

Анализом навика у погледу исхране дошли смо до сазнања да више од половине испитаника у студијској популацији не води рачуна о правилној исхрани. Анализа корелације која је рађена показала је да постоји статистички значајна веза између серумске концентрације витамина Д и конзумирања изнутрица на месечном нивоу. У студијској популацији скоро сви испитаници конзумирају хлеб. Већу количину хлеба у току дана конзумирају испитаници из категорије без дефицита, анализа корелације и овде је показала да постоји статистички значајна веза са серумском концентрације витамина Д. У студијској популацији испитаници суплементе витамина Д готово и не употребљавају.

У последњих годину дана сунцу се излагало нешто више од половине испитаника. Испитаници који време проводе на отвореном и излажу се сунцу у већем проценту су у категорији без дефицита витамина Д. Примећујемо да је више од половине испитаника дало податак о постојању одређене физичке активности, али да се при томе вежбањем бави само мали број испитаника, један од фактора који томе доприноси је свакако антипсихотична медикација. Нешто мање од половине испитаника већи део дана проводи лежећи у кревету а болести мишића има два испитаника из категорије са дефицитом витамина Д.

Анализа корелација серумске концентрације витамина Д и других електролита, у одређеном смислу, представља новину у овој области. Резултати су потврдили статистичку значајност за корелацију витамина Д са серумским концентрацијама калцијума, фосфора, магнезијума и натријума, што је до сада ретко испитивано код оболелих од менталних поремећаја па будућа истраживања треба фокусирати на механизме који повезују витамин Д, фосфате и регулаторе натријума, укључујући и унос исхраном.

Приказом резултата обухваћена је и анализа бинарне логистичке регресије како би се утврдили могући фактори независно повезани са недостатком витамина Д. Показано је да је постојала статистички значајна повезаност фактора као што су женски пол, употреба клозапина, физичка активност, вежбање и изнутрице у исхрани. Тестом слагања је доказано да је у испитиваној студијској популацији знатно већи проценат испитаника са недостатком витамина Д него у претходно публикованој студији код особа у једној европској земљи у истој климатској зони.

Поглавље дискусија има следећа потпоглавља: демографске особине испитиване групе, карактеристике болести испитаника, фармакотерапија, навике у исхрани, боравак на сунцу, физичка активност и мускуло-скелетни статус и електролити. Анализирани су добијени резултати и поређени са подацима из литературе у овој области. Коментари добијених резултата су суштински, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим. Потпоглавље „Докази у студији“ указује на значај резултата истраживања који су потврдили да постоје додатни, претходно неидентификовани фактори, посебно удружени са менталним болестима који утичу на хомеостазу витамина Д.

Литература је адекватна по обиму и садржини и броји 180 референци. Наведени су, у међународним оквирима, најзначајнији оригинални и прегледни научни радови у овој области.

На основу предходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршна докторска дисертација кандидата Светлане Ристић под називом „Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата и њихове дискусије изведени су следећи закључци:

1. Присуство различитих врста менталних поремећаја повезано је са клинички значајним недостатком витамина Д са много већом преваленцом у односу на резултате ранијих истраживања;
2. Са недостатком витамина Д статистички су значајно повезани фактори као што су женски пол и употреба клозапина;

3. Код жена и испитаника који употребљавају клозапин средње концентрације витамина Д у серуму биле су ниже за најмање четвртину него код мушкараца и испитаника који нису употребљавали клозапин;
4. У групи испитаника са депресијом недостатк витамина Д је, у просеку, за трећину већи него у општој популацији;
5. Фактори који се односе на здраве животне стилове као што су физичка активност, вежбање и исхрана (изнутрице у исхрани) понашају се као протективни фактори и више су заступљени код испитаника без недостатка витамина Д;
6. Висок је проценат заступљености недостатка витамина Д код испитаника који су се слабо излагали Сунчевом зрачењу;
7. Потврђена је статистичка значајност за корелацију витамина Д са серумским концентрацијама калцијума, фосфора, магнезијума и натријума, што је до сада ретко испитивано код оболелих од менталних поремећаја;

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Приказани резултати истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању значаја недостатка витамина Д код особа са различитим врстама менталних поремећаја. Центар за ментално здравље у заједници, који обавља своју делатносту у дому здравља или у психијатријској установи могао би спроводити активности из домена превентивне медицине којима би се решавао и проблем дефицита витамина Д у овој популацији. У одређеним случајевима могло би се започети и са увођењем витамина Д као вида адјувантне терапије. На овај начини било би омогућено да конвенционални приступ заснован на лечењу болести буде проширен на свеобухватни, мултидимензионални приступ менталном здрављу и менталним поремећајима.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације ће бити публиковани у часописима и научно стручним скуповима међународног и националног значаја, укључујући и часописе реферисане на СЦИ листи.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Светлане Ристић под називом „Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима“ 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 Светлане Ристић, урађена под менторством проф. др Сандре Живановић, има оригинални научни и практични значај у разумевању значаја недостатка витамина Д код особа са менталним поремећајима.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Анализа фактора који утичу на ниво витамина Д код особа са менталним поремећајима“ кандидата Светлане Ристић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник

Проф. др Сања Коцић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Социјална медицина, члан

Проф. др Милан Петронијевић, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Интерна медицина, члан

Доц. др Владимир Јањић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан

Доц. др Олгица Михаљевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Патофизиологија, члан

У Крагујевцу, 23.01.2017. године