

23.12.19

85 16627/3-3

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-910/34 од 13.11.2019. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Гордане Станић** под називом:

„Различитост афективног темперамента и психосоматских симптома код пацијената са Хашимото тиреоидитисом“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. Проф. др **Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, председник;
2. Проф. др **Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. Доц. др **Биљана Недељковић Белеслин**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Гордана Станић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Гордана Станић рођена је 1972. године у Ужицу. Средњу медицинску школу завршила је у Ужицу, а потом Вишу медицинску школу у Београду и Филозофски факултет Универзитета у Београду, одсек педагогија. Након тога завршава Високу здравствену школу струковних студија у Београду, основне и специјалистичке студије и мастер студије педагогије на Филозофском факултету Универзитета у Београду. Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу је уписала 2015. године, изборно подручије Неуронауке. Усмени докторски испит положила са оценом 9 (девет).

Радно искуство започиње у Општој болници у Ужицу, затим, уз положен стучни испит за рад у просвети, од 1996. до 2004. је радила у Медицинској школи у Ужицу, у периоду од 2004. до 2014. радила је у Медицинској школи на Звездари у Београду, а од 2014. ради на Високој здравственој школи струковних студија у Београду као наставник вештина за област медицина ужа наставна област здравствена нега.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Различитост афективног темперамента и психосоматских симптома код пацијената са Хашимото тиреоидитисом“

Предмет: Испитивање и компарација различитости афективног темперамента и психосоматских симптома код оболелих од Хашимото тиреоидитиса (ХТ).

Хипотезе:

Општа хипотеза истраживања - доминантни стил афективног темперамента код оболелих од ХТ се разликује од афективног темперамента њихових здравих најближих сродника (браћа/сестре) и здраве популације, као и да афективни темперамент код оболелих од ХТ има утицај на психосоматско стање (ниво стреса, депресије, анксиозности и соматизације)

оболелих пре и након укључивања терапије или праћења функције штитасте жлезде код пацијента са еутироидним ХТ.

Радне хипотезе истраживања

1. Претпоставља се да доминантни афективни темперамент код оболелих од ХТ се разликује од афективног темперамента њихових здравих најближих сродника (браћа/сестре) и здравих из опште популације који су једнаки по полу и годинама.
2. Претпоставља се да постоји повезаност одређеног афективног темперамента са нижим скором на DASS скали и вишим скором на 4DSQ скали код оболелих са ХТ.
3. Претпоставља се да постоје разлике у скору на DASS и 4DSQ скали код пацијанта са ХТ и њихових здравих најближих сродника (браћа/сестре), као и код особа из опште популације уједначених по полу и узрасту
4. У истраживању се полази од претпоставке да постоје статистички значајне разлике у побољшању скору на DASS и 4DSQ скали код пацијената са ХТ различитих афективних темперамената пре и након увођења терапије тј. након постизања референтних вредности параметара које се прате (TSH, FT4), односно шест месеци након праћења функције штитасте жлезде код ХТ.
5. Не постоји повезаност афективног темперамента и BMI код оболелих од ХТ, као ни разлике у одређеним показатељима здравственог стања - BMI код новооткривених пацијената са ХТ и након шест недеља примене терапије.
6. Очекује се да нема значајне разлике у односу скор на DASS и 4DSQ скали код различитих категорија пацијента са ХТ у односу на:
 - узраст – очекује се да групе оболелих са ХТ различитог узраста имају различитих скор постигнут на DASS и 4DSQ скали (млађи испитаници имају боље вредности на скалама за праћење психосоматског стања)
 - пол – очекује се већи број женских испитаника и њихов скор постигнут на DASS и 4DSQ се не разликује од мушких испитаника.
 - место становања – очекује се да групе оболелих са ХТ које живе у селу или граду не разликују у односу на скор постигнут на DASS и 4DSQ скали.
 - образовни ниво – очекује се да нема разлике између ниско образованих испитаника и високо образованих у односу на скор постигнут на DASS и 4DSQ скали.

- емотивни статус – очекује се да ће групе које су у браку и групе које немају емотивног партнера статистички значајно разликовати у односу на постигнути скор на DASS и 4DSQ скали.
- професионални статус - радни однос – очекује се да ће групе запослених и незапослених имати статистички значајне разлике у односу на постигнути скор на DASS и 4DSQ скали.
- економски статус – очекује се да ће групе везане за економски статус разликовати се односу на постигнути скор на DASS и 4DSQ скали.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Гордана Станић, је објавила рад у целини у часопису категорије M51, у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву теме докторске дисертације.

- **Stanić G, Opančina V, Rančić N, Jović J, Ignjatović-Ristić D.** Attitudes of Students from the High Medical College of Professional Studies and Nurses Towards People Suffering from Dementia. *Ser J Exp Clin Res.* 2019; doi: 10.1515/SJECR-2019-0003. **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хашимото тироидитис (ХТ) је аутоимуна болест коју карактерише постојање хроничног аутоимуног тиреоидитиса, присуство антитиропероксидаза (ТРО At) и антитироглобулин антитела (Тg-At) у циркулацији. Биохемијски параметри за постављање дијагнозе ХТ укључују ниво ТSH у серуму, укупни серумски тироксин (FT4), серумска антитела ТРО At и Тg-At. Клинички, манифестни хипотироидни облик ХТ се карактерише повишеном концентрацијом хормоном који стимулише рад штитасте жлезде (ТSH) и смањеном продукцијом слободног тирокина (FT4) и тријодтиронина (FT3) уз повећано присуство антитела, док субклинички, еутироидни ХТ карактеришу референтне вредности ТSH и FT4 уз повишено присуство антитела (ТРО, Тg).

ХТ је најчешћи узрок хипотиреозе у подручјима где нема дефицита јода. Седам пута се чешће јавља код жена него код мушкараца. Карактерише га постепено пропадање функција штитасте жлезде због њеног аутоимуног оштећења које укључује апоптозу епителних ћелија штитасте жлезде.

ХТ се сматра трећом најчешћом аутоимуном болешћу у САД. Хронични ХТ чини 85% свих случајева откривеног хипотироидизма у Данској где је укупна годишња инциденца приближно 47,2/100.000.

2.5. Значај и циљ истраживања

Имајући у виду значај Хашимото тироидитиса у погледу инциденције и преваленције у општој популацији, као и утицаја обољења на психички статус, ово истраживање би у великој мери допринело разумевању утицаја афективног темперамента на психосоматско стање оболелих.

Главни циљ истраживања одредити и упоредити доминантни афективни темперамент код оболелих са ХТ и њихових здравих најближих рођака (браћа/сестре) као и здраве популације, као и испитати повезаност афективног темперамента код оболелих са ХТ и психосоматског стања код оболелог пре и након започињања терапије, односно праћења функције штитасте жлезде.

У складу са овим циљем постављени су следећи конкретни задаци:

1. Испитати доминантни стил афективног темперамента (изражених преко скорова на шест димензија афективног темперамента мерених помоћу TEMPS-A) код пацијената са еутироидним и хипотироидним ХТ, његових најближих сродника и здравих особа из опште популације који су изједначени са оболелима по полу и старости.
2. Испитати повезаност различитих афективних темперамената са скором на Скали за самопроцену симптома депресивности, анксиозности и стреса (DASS скали) и Скали самопроцене симптома стреса, депресивности, анксиозности и соматизације (4DSQ) код пацијената са ХТ, као и разлике у различитим групама код оболелих.
3. Испитати разлике у скору на DASS и 4DSQ скали код пацијанта са ХТ и код његових најближих здравих сродника и здравих особа из опште популације уједначених по полу и узрасту.
4. Испитати разлике у скору на DASS и 4DSQ скали код пацијената са ХТ различитих афективних темперамената пре и након увођења терапије тј. након постизања референтних вредности параметара које се прате (TSH, FT4), односно након контролне функције штитасте жлезде код еутироидног ХТ.

5. Сагледати повезаност афективног темперамента и ВМІ код оболелих од ХТ, као и повезаност ВМІ на почетку болести и након укључивања терапије тј. након постизања еутироидног стања или на контроли након праћења функције штитасте жлезде са ХТ.
6. Испитати социо-демографске карактеристике код оболелих од ХТ (узраст, пол, место становања, образовни ниво, професионални статус, брачном и економском статусу).

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Недавна истраживања сугеришу да FT4 не може осигурати еутиroidно стање у свим ткивима истовремено, а студије пресека су идентификовале поремећено психолошко благостање и когнитивно функционисање код ових пацијената. Клиничка и епидемиолошка истраживања упућују на повезаност високог нивоа антитела на штитасту жлезду и већу учесталост поремећаја расположења.

Ниво хормона штитасте жлезде повезује се са хетерогеним психијатриским симптомима због улоге осовине хипоталамус – хипофиза - штитаста жлезда. У бројним истраживањима о повезаности ХТ и психијатрских поремећаја, где је најчешће испитивано присуство депресије и анксиозности. Налази предходних истраживања указују да постоји повезаност ХТ са поремећајем емоција (депресивност, анксиозност), али до сада није истраживана повезаност ХТ и специфичних афективних темперамената код оболелих.

Темперамент представља карактеристичан начин реаговања неке особе, односно, брзина, интензитет, трајање и врста емоционалних реакција неке особе зависи од њеног темперамента. Према Акискаловој теорији афективни темперамент се описује као основа биолошке и генетске тенденције личности и пружа емоционални одговор на догађаје у смислу успостављања нивоа активности појединца, ритмова расположења и сродних типова. Случајеви екстремно израженог афективног темперамента код појединаца представљају ризик за поремећаје расположења.

Бројна истраживања су показала повезаност ХТ са поремећајем емоција, али до сада није рађено истраживање са повезаношћу карактеристичног афективног темперамента оболелог од ХТ са стилем афективног темперамента његових ближих сродника и његовим емоционалним стањем, као и интензитетом стреса, депресије, анксиозности и соматизације на

почетку болести и након увођења лека и постизања еутироидног стања, односно након праћења пацијента са антителима за штитасту жлезду. Новине које би донело ово истраживање односила би се и на испитивање између две групе са ХТ које су праћене или лечене током одређеног периода, затим боди мас индекса (БМИ) и соматизацију код оболелих од ХТ.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Студија је дизајнирана као студија случај-контрола.

2.7.2. Популација која се истражује

Истраживање ће бити спроведено Специјалној болници за болести штитасте жлезде и болести метаболизма „Златибор“. Студијску популацију чине амбулантни пацијенти који долазе на преглед и контролу након дефинитивне дијагностике и започињања лечења ХТ или праћења функције штитасте жлезде. Дужина истраживања није временски ограничена, већ је условљена величином узорка. Након регрутације пацијената (постављена дијагноза ХТ и започета примена терапије), пратиће се пацијенти у наредних шест недеља тј. када пацијент има параметре који се прате у референтним вредностима или након шест месеци од утврђивања ХТ са референтним вредностима хормона и приством повишених антитела за штитасту жлезду.

У разматрање ће ући сви пацијенти са новооткривено дијагностикованим Хашимото тиреоидитисом који буду амбулантно лечени или праћени, њихови здрави најближи сродници (браћа, сестре другог степена) и здрава популација (са референтним лабораториским параметрима за нормалну функцију штитасте жлезде) и која је са оболелима од ХТ уједначена према полу и узрасту и испитује се у истој установи са испитиваном групом док траје истраживање.

Укључујући критеријуми за испитивану групу:

1. Група 1: Пацијенти са ХТ и примарном хипотиреоидозом (пацијенти код којих је постављена дијагноза Хашимото тиреоидитисом у складу са Међународним класификацијом болести Е06.3 дијагностичким критеријумима за обољења ендокриног система (TSH, FT4, anti TBO at, anti Tg at) и ултразвучни налаз карактеристичан за ХТ).

2. Група 2: Пацијенти са ХТ и са еутироидитисом (пацијенти код којих је ТSH у референтним вредностима, али имају присуство антитела ТРО или Тg).
3. Пацијент који је добровољно потписао информисани пристанак о учешћу у истраживању.
4. Испитаници који имају 18 и више година.
5. Амбулантни пацијенти.
6. Пацијенти који започињу лечење левотироксом (еутироксом).

Укључујући критеријуми за здраве најближе рођаке (браћа/сестре) (Група 3):

1. Чланови породице оболелог са ХТ су најближи сродници (браћа/сестре), од истих родитеља који немају обољење ХТ.
2. Испитаници који имају лабораториске параметре ТSH у референтном вредностима и без присуства ТРО и Тg Ат.
3. Испитаник који је добровољно потписао информисани пристанак о учешћу у истраживању.
4. Испитаници који имају 18 и више година.

Укључујући критеријуми за контролну групу (Група 4):

1. Испитаници који имају 18 и више година.
2. Испитаник који је добровољно потписао информисани пристанак о учешћу у истраживању.
3. Испитаници из опште популације који немају податке о историји болести ХТ и чији лабораториски параметри показују еутироидно стање и без присуства ТРО и Тg антитела.
4. Испитаници из опште популације изједначени по полу и старости са испитиваном групом и који се налазе у истој установи са испитиваном групом док траје истраживање.

Искључујући критеријуми за испитиване групе:

1. Испитаници којима српски језик није матерњи.
2. Пацијенти који не попуне све тражене податке током праћења или нису долазили на редовне контроле у заказаном термину.

3. Испитаници са значајним коморбидитетом (аутоимунским, ендокринолошким, реуматоидним, неуролошким болестима, бубрежном инсуфицијенцијом, пацијенти са акутним психијатриским поремећајима, као и испитаници са малигним обољењем).
4. Труднице и дојиље, пацијенткиње које су током истраживања остале трудне, или су у периоду пуерперијума.
5. Пацијенти који узимају лекове који могу утицати на испитиване параметре (глицокортикоиди, естрогени), тиреотропне лекове (dopamin, amiodaron и litijum) и психијатриску терапију (антидепресиве и антипсихотике), најмање три месеца пре испитивања.

Критеријуми за искључивање током студије

1. Уколико пацијент повуче информисани пристанак.
2. Уколико пацијент престане да користи препоручени лек у лечењу ХТ из било којих разлога.
3. Уколико пацијент или чланови његове најближе породице није доступан (не долази на контролу у заказаном термину, пресељење у иностранство или друго дуже одсуство).
4. Уколико дође до нежељених догађаја (хоспитализације).

У студију ће се укључивати сви узастопни пацијенти за испитивану групу са дијагнозом ХТ. Испитаници ће се поделити у две групе са или без присуства референтних вредности за хормонски статус функције штитасте жлезде, али са присуством антитела ТВО и Тg у обе испитиване групе (еутироидна и хипотироидна група испитаника са ХТ). Пацијенти који испуњавају критеријуме за укључивање у студију биће предочене све информације везане за исраживање које су им неопходне да самостално донесу одлуку да ли ће учествовати или не. Нагласиће се сврха истраживања, добровољност и анонимност.

Након добровољног потписивања пристанка за учешће у студији, пацијенте ће прегледати лекар-интерниста, прикупити неопходне резултате који су предвиђени по протоколу за испитивање функције штитасте жлезде у циљу постављања дијагнозе ХТ и биће прикупљени остали подаци предвиђени протоколом истраживања.

Пацијенти ће након обављених лабораторијских анализа (TSH, FT4, ТВО At, Тg At) и клиничког прегледа специјалисте интерне медицине урадити и ултразвучни преглед.

У току истраживања подаци ће бити евидентирани у досијеу пацијента који ће садржати: генералије, датум потписивања информисаног пристанка, критеријуме за укључивање и искључивање у студију, релевантне податке из личне и породичне анамнезе; податке из физикалног налаза, податке о коморбитету; лабораторијске анализе (TSH, FT4, TBO и Tg антитета) које ће се узимати пре започињања терапије и на заказаним контролама код лекара - интернисте шест недеља након укључивања терапије или шест месеца након праћења функције штитасте жлезде; опис ултразвучног прегледа штитасте жлезде; антропометриска мерења - телесна тежина, телесна висина, BMI, обим струка; попуњен упитник TEMPS-A, попуњене упитнике DASS (DASS -1 на првом прегледу и DASS -2 на другој посети, након шест недеље или шест месеци); податке о евентуалним нежељеним догађајима и евентуалним хоспитализацијама, попуњен упитнике 4DSQ (4DSQ-1 на првој посети пре започињања терапије или постављања дијагнозе и 4DSQ-2 на другој посети, након шест недеље односно шест месеци након постављања дијагнозе болести).

У току истраживања прикупљаће се и следећи подаци:

Здрави најближи сродници оболелог (браћа, сестре) имаће лабораторијске параметре TSH, FT4 у референтном опсегу и без присуства антитета TBO и Tg, потписан информисани пристанак за укључивање у студију, попуњене упитнике TEMPS-A, DASS и 4DSQ, који ће бити прикупљени до друге посете испитаника.

Контролну групу чине добровољно пристали здрави пацијенти из опше популације који су исти по полу и годинама са оболелима од ХТ, имаће лабораториске параметре TSH, FT4 у референтном опсегу и без присуства антитета TBO и Tg и који долазиле у исту установу у којој је испитивана група када се спроводи истраживање на контролне прегледе, имаће попуњен информисани пристанак и упитнике (TEMPS-A, DASS и 4DSQ). Ови испитаници ће се укључивати током спровођења истраживања када се постигне укупан број пацијената у испитиваној групи, предвиђен снагом студије.

2.7.3. Узорковање

Пацијенти укључни у истраживање чиниће клиничку групу испитаника оба пола, са новооткривеном дијагнозом ХТ према критеријуму за постављање дијагнозе и поделити у две групе са хипотироидним односно еутироидним ХТ; затим, њихови здрави најближи чланови породице (браћа, сестре) и појединци из популације који имају референтне

лабораториске параметре за нормалну функцију штитасте жлезде, који одговарају пацијентима са ХТ који улазе у студију по годинама живота и полу и који долазиле у исту установу у којој је испитивана група када се спроводи истраживање.

Пацијенти ће се одређивати на основу индивидуалних лабораторијских резултата (TSH, FT4, TBO At, Tg At), ултразвучног прегледа и клиничког прегледа лекара специјалисте ендокринолога.

Укључивање у истраживање ће бити спроведено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће бити достигнут укупни број испитаника, у складу са израчунатој величини узорка.

Довољна величина узорка се обезбеђује на основу вероватноће да ћемо одређену карактеристику чланова популације коју тражимо успети да нађемо у узорку који би требао да буде репрезентативан.

У даље истраживање су укључени само испитаници који су имали све укључујуће критеријуме и ни један искључујући критеријум.

2.7.4. Варијабле

Зависна варијабла је психосоматски статус пацијента са ХТ који процењујемо на основу BMI, скорa на DASS, упитником којима се процењује тежина симптома депресивности, анксиозности и стреса и скорa на 4DSQ скали којима се процењује стрес, депресија, анксиозност и соматизација код пацијента са новооткривеним ХТ пре и након постизања еутироидног стања после увођења примерене терапије код ХТ или контроле функције штитасте жлезде.

Независне варијабле представља дијагноза ХТ, вредности скорa TEMPS-A скале којима се процењује афективни темперамент оболелог и афективни темперамент његове најближе породице (брат/сестра), као и здраве популације. У независне варијабле, такође, спадају и лабораторијски, клинички и дијагностички параметри који ће се пратити у истраживању.

У току истраживања користиће се следећи тестови и скале:

Лабораторијски параметри: Сет лабораторијских параметара који се прате су: биохемијске вредности TSH, FT4, присуство титра антитела у крвном серуму: антитироид пероксидаза (anti TPO At) и анти тиреоглобулинска антитела (anti Tg At).

Клинички параметри: Подаци ће бити добијени увидом у медицинску документацију: лична анамнеза (коморбидитет, хронична обољења, узимање лекова) и ултразвучни преглед штитасте жлезде. Код испитаника биће извршена мерења: телесна висина, телесна тежина, одредиће се ВМІ и обим струка адекватним инструментима и на прописан начин.

Социодемографски упитник: упитник ће бити конструисан за потребе истраживања о подацима који се односе на пол, године старости, место живљења, ниво образовања (број година формалног образовања), брачном, радном и економском статусу.

Скала темперамента: Temperament Evaluation of Memphis, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A) представља упитник самопроцене који ће попуњавати оболели са ХТ и његови најближи здрави сродници (браћа, сестре) и здрава популација. Упитником се испитују најважније црте афективних темперамента. У истраживању ће се користити српска верзија од 41 ајтем, која показује добру коезистентност и валидност (Cronbach $\alpha=0.83$). Српска верзија ове скале указује на шест врста афективног темперамента а то су: депресивни, циклотимични, хипертимични, иритабилни, анксиозно-когнитивни и анксиозно-соматски. Испитаници обележавају тачно/нетачно и укупан број тачних којих има у одређеној категорије одређује стил темперамента.

DASS скала: Depression Anxiety Stres Scales (DASS) представља скала која ће се користити у истраживању за процену и квантификацију интензитета непријатних емоција; то је инструмент за процену симптома депресивности, анксиозности и стреса на амбулантним пацијентима. Српска верзија скале је конструисана као скала самопроцене која садржи 21 ајтема и има интезитет конзистентности у распону од .80 до .95. Скала се састоји из три субскале са по 7 ставки. Испитаници на четворостепеној скали Ликертовог типа (од 0-ни мало до 3-углавном или скоро увек) процењују како се осећају у протеклих недељу дана. У истраживању ће се користити званична верзија превода скале DASS-21 на српски језик.

4DSQ скала: The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ) за утврђивање присутности и нивоа стреса, депресије, анксиозности и соматизације. То је четвородимензионални упитник о симптомима који садржи 50 тврдњи распоређених у четири скале (стрес, депресивност, анксиозност и соматизацију) које се засебно бодују. Референтни период је предходних седам дана. На петостепеној скали Ликертовог типа

одговарајуће тврдње означавају се са: "не", "понекад", "редовно", "често", "врло често или стално". Да би дошли до резултата скале, одговори су вредновани са 0 за "не", 1 за "понекад" и 2 за друге категорије одговора. Сабирањем сваке ставке добијају се резултати скале. Скала Стреса садржи 16 ставки и има опсег резултата од 0-32, скала депресије садржи 6 ставки и има опсег од 0-12, скала Анксиозност садржи 12 ставки и има опсег од 0-24 и скала Соматизација садржи 16 ставки и има опсег од 0-32. Категорисање резултата на субскали за стрес је било благо изражен (0-9), умерено изражен (10-20) и веома изражен (21 и више), на субскали за депресију благо изражена (0-1), умерено изражен (2-5) и веома изражен (6 и више), на субскали за анксиозност благо изражена (0-7), умерено изражен (8-12) и веома изражен (13 и више) и субскала за соматизацију која је благо изражена (0-9), умерено изражен (10-20) и веома изражен (21 и више). Упитник 4DSQ је слободан за некомерцијалну употребу у истраживањима (16).

Динамика праћења

Након испуњавања улазно/излазних критеријума за истраживање и потписивања информисаног пристанка, пацијенти ће се пратити на почетку болести и након шест недеље после укључивања терапије тј. до постизања референтних вредности за параметре који се прате или након шест месеци након контроле функције штитасте жлезде. На почетку истраживања, када се постави дијагноза болести пацијенти ће попуњавати TEMPS-A скалу коју ће, такође, бити попуњаван и од старне њихових здравих чланови породице (брат, сестра, зависно од доступности најближих сродника). У предвиђеном периоду, током сваке посете лекару специјалисти ендокринологу, узимаће се анамнестички подаци, лабораторијски резултати (TSH, FT4, TPO At, Tg At), урадиће се физикалан преглед телесне тежине и висине, обим струка и попунити DASS скала као и 4DSQ скалу.

За време прве посете сагледаће се индивидуални лабораторијски резултати (TSH, FT4, TPO At, Tg At), урадиће се ултразвучни преглед, измериће се вредности БМИ, пацијенти ће самостално попунити TEMPS-A скалу и упитник DASS уз евентуалну помоћ асистента истраживања у случају постојања недоумица, такође, дати да TEMPS-A скалу попуне и његовим најближим здравим члановима породице, затим, на основу тежине обољења или увести одговарајућа терапија или ће се пацијентима заказати контрола за шест месеци. Након шест недеље тј. након постизања еутироидног стања или на заказаној

контроли за шест месеци утврдити ће се лабораторијски резултати (TSH, FT4), измериће се вредности BMI и поново испунити нова DASS скала и 4DSQ скалу. Здрави чланови популације, одређени према критеријуму у односу према оболелима, исти са оболелима од ХТ по полу и годинама живота, долазиле у исту установу у којој је испитивана група, када се спроводи истраживање попуњаваће TEMPS-A, DASS скалу и 4DSQ скалу.

Збуњујуће варијабле

а) Употреба конкомитантне терапије. Водиће се евиденција о лековима који се користе. Податак се добија увидом у медицинску документацију.

б) Навике пацијента у вези са узимањем терапије: нередовне примена лека, не узимање лека у одговарајућој дози, не придржавање упутстава о начину примене лека по пацијенту. Подаци се узимају од пацијента и увидом у медицинску документацију.

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Израчунавање величине узорка засновано је на предпоставци да новооболели од Хашимото тиреоидитиса, клинички здрави најближи сродници и контролна група испитаника из опште популације имају различите доминантне стилове афективног темперамента мереног TEMPS-A скалом. Предпостављена разлика скорова заснована на досадашњим истраживањима, процени инциденце Хашимото тиреоидитиса у нашој популацији и спроведеног пилот истраживања. Величина узорка одређена је на основу следећих почетних параметара: снага студије ($1-\beta$) 80%, вероватноће грешке првог типа (α) 0,05 и medium effect size од 0,25 (f^2). Коришћењем одговарајућег рачунарског програма (G*Power software 3.2.1) и ANOVA теста израчуната је укупна величина узорка од 159 испитаника.

За утврђивање разлике у самопроцени симптома депресије, анксиозности и стреса мерена DASS скалом мерења међу анализираним групама (18) помоћу ANOVA теста уз следеће статистичке параметре: снага ($1-\beta$) 80%, вероватноћа грешке првог типа (α) 0,05 и effect size од 0,4 (f^2) потребна величина узорка је 66 испитаника.

Имајући у виду дизајн студије, потребу за применом више од једне скале мерења и могућим осипањем испитаника потребна величина узорка је 218 испитаника и то 68 оболелих, 82 клиничких здравих рођака (браћа, сестре) и 68 испитаника из опште популације. Број најближих рођака одеђен је могућношћу да испитаник има једног или више браће/сестара (1:1,5). Контролну групу здраве популације изједначујемо са бројем испитаника који улазе у истраживање (1:1).

2.7.6. Статистичка обрада података

Подаци ће бити описани дескриптивним статистичким методама и анализирани одговарајућим статистичко-аналитичким техникама. Од дескриптивних статистичких метода користиће се мере централне тенденције, мере варијабилитета и пропорција испитаника са одређеним исходом, као показатељ структуре. Нормалност расподеле континуираних података тестираће се графичким и рачунским методама. Од графичких метода примењени су: хистограм, Q-Q графикон и детрендовани Q-Q графикон, а од рачунских: показатељи асиметрије, спљоштености и Kolmogorov-Smirnov test. Тестирање значајности разлике учесталости категоријалних података вршиће се помоћу χ^2 теста, у виду таблица контингенције и/или теста слагања. Тестирање значајности разлике континуираних података обавиће се T-test за два независна узорка и ANOVOM, а Post Hoc тестирање Tukey тестом. Тестирање значајности разлике везаних узорака обавиће се упареним T-test и ANOVOM поновљених мерења. У случају одступања нормалности расподеле података примениће се адекватни алтернативни непараметарски тестови. Анализа скала са више од једне зависне променљиве вршиће се мултиваријационом анализом варијансе (MANOVA). Резултати ће бити приказани у виду табела и графикона. У приказу резултата ће бити наведене вероватноће (p), а значајним се сматрају вредности $p \leq 0,05$. Подаци ће бити обрађени у SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 19.0 програму.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Истраживањем ће се након статистичке обраде прикупљених података, утврдити који стил афективног темперамента је највише заступљен код оболелих од ХТ и колико се њихов афективни темперамент разликује од афективног темперамента њихових здравих најближих сродника и контролне здраве популације изједначене по полу и узрасту. Добијени података из TEMC-A скале која је намењена за оболеле од ХТ и за његове најближе сроднике може нам указати на сличност/разлике афективног темперамента међу најближим рођацима, како афективни темперамент утиче или не утиче на настанак, клинички ток овог обољења и појаву одређених психосоматских симптома. Испитивање нам може указати на разлике између две групе оболелих са ХТ како у афективном темпераменту тако и у психосоматском

стању код оних код којих се започиње хормонско лечење обољења или се прати функција штитасте жлезде.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Значај овог истраживања би био у добијању нових информација које ће бити у помоћи превенције настанка психичких поремећаја код пацијената са различитим афективним темпераментом код оболелих од ХТ, као и ближа сарадња медицинских радника укључених у лечење ових пацијената. Добијени подаци из овог истраживања омогућили би боље разумевање осетљивости психосоматских симптома (дересије, анксиозности, стреса и соматизације) код ХТ са различитим темпераментом на исходе лечења. Уколико би испитивање дало одговоре на примарне циљеве, резултати би имали значаја у допуни националних смерница за третман и лечење различитих група ХТ, а самим тим и смањење психичких поремећаја код ових пацијената. Истраживање ће након анализе добијених резултата показати да се психосоматски поремећаји код пацијаната са ХТ знатно побољшавају увођењем адекватне терапије, нарочито у погледу смањења нивоа стреса. Спроведено истраживање ће донети нове информације или потврдити већ постојеће у вези демографских карактеристика; указати на присуство и повезаност придружених тегоба/обољења код ових болесника; добићемо корисне информације о менталном статусу код оболелих од ХТ. Неки добијени резултати били би хипотезе које даље треба проверити аналитичким опсервационим или експерименталним клиничким студијама. Овом студијом би смо добили резултате у нашој средини о повезаности/утицају афективних темперамента и психосоматских поремећаја код пацијента са ХТ.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Драгана Игњатовић Ристић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија.

Проф. др Драгана Игњатовић Ристић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Драгана Игњатовић Ристић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Prodović TT, Ristić BM, Vučetić DD, **Ignjatović-Ristić DI**. The impact of gender differences on mortality in elderly patients after hip fracture. *Vojnosanit Pregl* 2018;75(9):918-25.
2. **Ignjatović Ristić D**, Cohen D, Obradović A, Nikić-Đuričić K, Drašković M, Hinić D. The Glasgow antipsychotic side-effects scale for clozapine in inpatients and outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Nord J Psychiatry*. 2018;72(2):124-129.
3. Riznić N, Milovanović DR, Djukić Dejanović S, Janković SM, Ravanić D, **Ignjatović Ristić D**, Petrović D, Jovanović M, Mladenović V, Ružić Zečević D, Janjić V. Effects Of Antidepressants On Serum Concentrations Of Bone Metabolism Markers And Major Electrolytes In Patients From Routine Psychiatric Practice. *Vojnosanit Pregl* 2017; 74(7): 615–624.
4. Milovanovic DR, Stanojevic Pirkovic M, Zivancevic Simonovic S, Matovic M, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM, Ravanic D, Petronijevic M, **Ignjatovic Ristic D**, Mladenovic V, Jovanovic M, Nikolic Labovic S, Pajovic M, Djokovic D, Petrovic D, Janjic V. Parameters of Calcium Metabolism Fluctuated during Initiation or Changing of Antipsychotic Drugs. *Psychiatry Investig* 2016; 13(1): 89-101.
5. Jankovic S.M, **Ignjatovic Ristic D**. Is bioavailability altered in generic versus brand anticonvulsants? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2015; 11(3): 329-332.
6. **Ristić DI**, Vasiljević S, Rancić N, Ristić B. Difficulties in proving medical errors - where do we stand? *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(4): 390-394.
7. **Ristić-Ignjatović D**, Hinić D, Bessonov D, Akiskal H.S, Akiskal K.K, Ristić B. Towards validation of the short TEMPS-Ainnon-clinical adult population in Serbia. *Journal of Affective Disorders* 2014; 164: 43–49.

8. **Ignjatovic-Ristic D, Rancic N, Novokmet S, Jankovic S, Stefanovic S.** Risk factors for lethal outcome in patients with delirium tremens - psychiatrist's perspective: a nested case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2013;12(1): 39.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

5. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, председник;
2. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан;
3. **Доц. др Биљана Недељковић Белеслин**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан;

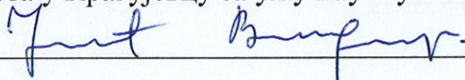
ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Гордана Станић, 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.

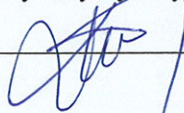
Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата **Гордане Станић**, под називом „**Различитост афективног темперамента и психосоматских симптома код пацијената са Хашимото тиреоидитисом**“ и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

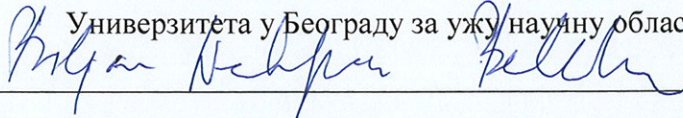
1. **Проф. др Владимир Јањић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Психијатрија*, председник



2. **Проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Патолошка физиологија*, члан



3. **Доц. др Биљана Недељковић Белеслин**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област *Интерна медицина*, члан



У Крагујевцу, 01.12.2019. године