

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КРАГУЈЕВАЦ**

**1. Одлука Изборног већа**

Одлуком Изборног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-6370/3-43 од 21.09.2011. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата, сц. мед. др Маријане Станојевић Пирковић, под називом:

**„Фактори ризика за поремећаје хомеостазе коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима“**

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
2. **Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Интерна медицина

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу следећи

**2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат сц. мед. др Маријана Станојевић Пирковић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

**2.1. Кратка биографија кандидата**

Др Маријана Станојевић Пирковић рођена је 20.01.1978. године у Крагујевцу, где је завршила основну школу и гимназију. Медицински факултет у Крагујевцу уписала је 1997. године и на истом дипломирала 2003. године са просечном оценом 9,49. По завршетку основних, школске 2003/2004 уписала је последипломске-магистарске студије на Медицинском факултету у Крагујевцу, смер: Клиничка и експериментална фармакологија. Од 2004. до 2005. године била је стипендиста Министарства за науку Републике Србије. Одлуком ННВ Медицинског факултета у Крагујевцу, 2006. године, прелази на докторске студије и уписује трећу годину студија на смеру за Клиничку и експерименталну фармакологију. Усмени докторски испит положила је 20.11.2008. године са оценом 9 (девет).

Од 07.04.2005. године запослена је на Медицинском факултету у Крагујевцу, на радном месту асистента приправника на предмету Медицинска биохемија. Од 18.02.2010. запослена је у звању асистента на истом предмету. Од октобра 2006. године је у јединственом

двојном радном односу и у Клиничком Центру Крагујевац у Служби за лабораторијску дијагностику.

Специјалистичке студије из области Клиничке биохемије уписала је 01.10.2007.године на Медицинском факултету у Београду, а завршила 03.02.2011. положивши специјалистички испит са одличном оценом. Говори, чита и пише енглески језик, користи рачунар у домену апликативних софтвера.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „Фактори ризика за поремећаје хомеостазе коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима“

**Предмет:** Предмет ове проспективне, интервентне, нетерапијске студије је да истражи динамику промена репрезентативних биохемијских маркера коштаног ткива као и утицај различитих фактора на ове промене код болесника лечених од психотичних поремећаја.

**Хипотезе:**

1. већи број фактора ризика, значајно и независно од других чинилаца, доводи до промене концентрације биохемијских маркера метаболизма коштаног ткива код лечених болесника са психотичним поремећајима;
2. међу факторима који су значајно и независно удружени са поремећајима испитиваних параметара хомеостазе костију постоје значајне међусобне разлике у квантитативном учешћу у укупном ризику;
3. различити чиниоци изазивају себи својствен образац промена параметара хомеостазе коштаног ткива, у односу на друге, такође значајне и независне факторе ризика;
4. постоје додатни, до сада непознати фактори ризика за поремећаје испитиваних параметара метаболизма коштаног ткива код испитиване популације;

## 2.3. Подобност кандидата

Кандидат је објавио један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунио услов за пријаву докторске тезе:

- Рад у часопису међународног значаја

1. Stanojević M, Savin S, Cvejić D, Đukić A, Živančević Simonović S: Correlation of thyroglobulin concentrations measured by radioimmunoassay and immunometric assay and the influence of thyroglobulin antibody. Journal of Immunoassay and Immunochemistry, 2009; 30: 197–207.,M23

## 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Метаболичка обољења коштаног ткива су репрезентована групом од неколико клиничких ентитета од који су најзначајнији остеопороза, ренална дистрофија, Пеџетова болест, рахитис и остеомалација . Неравнотежа стварања и разградње костију је у основи ових болести, што у крајњем доводи до промена у структури, јачини и маси коштаног ткива и других системских поремећаја. Иако су метаболичке болести костију одавно познате, још увек заокупљају значајну пажњу стручне и научне медицинске јавности. С једне стране, демографски и други трендови у савременој медицини и друштву погодују расту учесталости метаболичких поремећаја костију. Са друге, усавршавање постојећих и увођење модерних истраживачких метода омогућују ширење наших фундаметалних сазнања у овој области што отвара могућност за нове дијагностичке и терапијске интервенције. Остеопороза настаје због

губитка коштаног матрикса и данас је најважније метаболичко обољење коштаног ткива са значајним медицинским, социјалним и економским последицама. Она је посебно раширен здравствени проблем за одређене групе становништва као што су стари и особе у малнутрицији. Крајња последица остеопоротичног процеса је појава спонтаних фрактура на типичним местима као што су кук и кичмени стуб. Досадашња истраживања су идентификовала више фактора ризика чије присуство сасвим сигурно повећава вероватноћу за настанак остеопорозе. Такви ризици су старост, женски пол, одговарајуће географско и етничко порекло, одређени животни стилови и навике (неправилна исхрана, недовољна физичка активност, дуван), бројна соматска обољења (реуматоидни артритис), бројни лекови и наследни чиниоци (позитивна породична анамнеза). Тако је нпр. добро познато да примена глукокортикоида, антиконвулзива, антацида, хепарина, неких цитотоксичних лекова и литијум доводи до повећаног ризика за настанак остеопорозе. Међутим, постоји и даље потреба да се обезбеде додатна сазнања о утицају фактора ризика на развој и ток остеопорозе. То се односи како на истраживања могућих, сасвим нових фактора ризика тако и она она у чије су фокусу оптималније коришћење већ постојећих сазнања у овој области у циљу ефикасније превенције и лечења болести. Ова истраживања се умногоме преплићу са напорима у области егзактнијих дијагностичких стратегија, као што су коришћење нових биомаркера метаболизма костију или увођење нових лабораторијских метода . Одређивање биохемијских маркера коштаног метаболизма, као и минерала који улазе у састав коштаног ткива, је једна од тавих стратегија јер то омогућава ближе разумевање патолошких механизма који су укључени у формирање и ресорпцију кости. Најзад, постоји потреба да се у сегменту постојећих дијагностичких стандарда, као што је мерење коштане густине, врше детаљнија истраживања .

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

### **Циљеви:**

1. идентификација фактора који су значајно и независно удружени са поремећајима испитиваних биохемијских маркера хомеостазе костију код лечених болесника са психотичним поремећајима;
2. квантификација појединачног и удруженог утицаја значајних и независних фактора ризика за поремећајима биохемијских маркера хомеостазе костију у испитиваној популацији;
3. утврђивање могућих нових механизма дејства значајних и независних фактора ризика на коштаном ткиву и путеве метаболизма калцијума.

### **Значај:**

Болесници са шизофренијом и другим психозама представљају популацију особа код које постоји повећани ризик за настанак поремећаја хомеостазе костију и последично, остеопорозе и фрактура. Бројни фактори ризика, делујући највероватније удружено, поспешују настанак ове појаве. Међутим, ови фактори, а посебно њихови механизми дејства и квалитативно учешће у укупном ризику, су тек делом познати. Због тога постоји оправдана потреба за додатним истраживањима у овој области.

## 2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Резултати досадашњих студија указују на повезаност остеопорозе, с једне и схизофреније и других психотичних поремећаја, с друге стране. Смањење минералне густине коштаног ткива код схизофрених пацијената је највероватније последица кумулативног дејства више фактора, укључујући и саму антипсихотичну терапију. Могући механизми би могли да буду следећи: хиперпролактинемија, хипогонадизам, повећана активност интерлеукина, полидипсија, дисбаланс калцијума, пушење дувана, дефицит витамина, неадекватна исхрана, смањена физичка активност и смањено излагање светлости. Употреба антипсихотичних лекова је вероватно независни фактор ризика за развој остеопорозе код болесника са психозама. Сем тога, болесници са психотичним поремећајима, поред антипсихотика, често користе и другу психотропну терапију, за које постоје докази или оправдана сумња да су удружени са ризиком за остеопорозу, као што су неки антиконвулзиви и антидепресиви. Иако постоји скоро опште сагласје о постојању веће учесталости смањене коштане густине код остеопорозе код лечених болесника са схизофренијом и сродним поремећајима и, последично, настанка фрактура о осталим аспектима ове појаве постоје значајне контроверзе и непознанице. Тако нпр. један број студија сугерише да је хиперпролактинемија (познат ефекат антипсихотичне терапије) вероватни механизам који изазива смањење коштане густине, а резултати других студија то оповргавају, радије доводећи у везу друге хуморалне факторе, могуће каузалне или сурогат маркере поремећене хомеостазе костију. Такви биохемијски параметри би могли да буду остеокалцин, алкална фосфатаза, уринарни Н-телопептид, паратиреоидни хормон, тартарат-резистентна кисела фосфатаза („TRAP<sup>с</sup>“), 25-(ОН)-витамин D<sub>3</sub> и 1,25-(ОН)<sub>2</sub>-витамин D<sub>3</sub>. Имајући у виду централно место калцијума у хомеостази костију, од интереса је и сагледавање његове улоге у појави остеопорозе код особа са менталним обољењима. Нездраве дијететске навике код ове популације се вероватно реперкутују и на недовољан унос самог калцијума. То би могло да буде од примарног утицаја на смањење коштане густине али од значаја би могли да буду и други, додатни и до сада непознати фактори ризика. Недавно је учесталија појава благе хипокалцемије доказана у два, међусобно независна сета хоспиталних болесника који су били лечени rispеридоном, оповргавајући резултате претходних студија у којима примена антипсихотика није довела до промена серумске концентрације калцијума. С друге стране, повезаност антипсихотичких лекова, с једне стране и промена калцијумских интрацелуларних сигналних путева и ткивних протеина са високим афинитетом за калцијум, с друге, сугерише да су додатна истраживања у овој области оправдана.

## 2.7 Методе истраживања

### 2.7.1 Врста студије, студијска популација и узорковање студијске популације

Студија је дизајнирана као интервентно, контролисано, нетерапијско, отворено, нерандомизовано и проспективно истраживање. За истраживање ће се користити узорци крви кохорте болесника који се по први пут лече од схизофреније и других психотичних поремећаја на Клиници за психијатрију Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу. План истраживања је заснован на дизајну других сличних публикованих студија у којима су код особа са факторима ризика за остеопорозу проспективно праћени биохемијски и други маркери хомеостазе калцијума и коштаног ткива укључујући и студије код особа са психотичним поремећајима.

У студију ће бити укључени испитаници следећих особина: да су одрасле особе, узраста од 35 до 85 година, оба пола, који имају дијагнозу схизофреније, биполарног

поремећаја са психотичким карактеристикама или другог психотичног клиничког ентитета, да се лече на Клиници за психијатрију КЦ „Крагујевац“ у Крагујевцу од новонастале болести или у фази егзацербације (релапса) хроничног обољења и који дају пристанак за добровољно учешће у студији.

Из студије ће бити искључени следећи испитаници: особе млађе од 35 и старије од 85 година, труднице и дојиље, особе женског пола које планирају трудноћу у периоду унутар шест месеци од укључења у студију, ако постоји било које обољење, стање или други фактор који би својим квалитетом и квантитетом могао у знатној мери да буде очигледан узрок значајних поремећаја хомеостазе костију (нпр. прелом, инфекција, примена високих доза лекова са познатим остеолитичким/остеогеним дејством, панкреатитис, рабдомиолиза, поремећаји ацидо-базне-равнотеже и друго), ако већ учествује у другом клиничком испитивању, ако је већ раније лечен од схизофреније или другог психотичног поремећаја истим терапијским протоколом и периоду унутар претходних шест месеци, ако одбије да учествује у студији и ако постоје било које друге околности које у значајној мери онемогућавају учешће у студији. Испитаници у студији ће бити регрутовани из укупне популације болесника са менталним поремећајима који се лече на болничком одељењу, дневној болници и амбуланти Клинике за психијатрију КЦ „Крагујевац“. Укључивање ће бити спровођено сукцесивно, према принципу случајног избора (без претходно утврђене рандомизације) према укључујућим и искључујућим критеријумима, почев од првог дана студије па надаље, до дана када ће се бити постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

### 2.7.2 План студије

Испитаник ће бити укључен у студију непосредно након прегледа код психијатра Клинике за психијатрију КЦ „Крагујевац“, на болничком одељењу или амбуланти, уколико испуњава укључујуће и нема искључујуће критеријуме. Од испитаника ће прво бити затражен писани информисани пристанак уз пуну обавештеност. Писани информисани пристанак ће обезбедити лечећи психијатар који ће бити истовремено и истраживач.

По обезбеђеном пристанку, прикупиће се анамнестички подаци (анамнеза садашње болести, лична анамнеза, породична и социоепидемиолошка анамнеза), подаци који се односе на психијатријски статус и биће идентификовани одговарајући фактори ризика за поремећаје хомеостазе калцијума и коштаног ткива. Након прикупљања података, испитанику ће бити узет узорак крви за одговарајуће биохемијске анализе, чиме би се завршила прва студијска визита. Даље студијске визите ће се обављати сваких седам дана (за хоспитализоване болеснике) или у време заказаних амбулантних посета психијатру, али не чешће од 7 дана. На студијским посетама пратиће се промена вредности параметара прибављених на првој визити, потом безбедност испитаника која се тиче студијских процедура (узимање узорака крви) и други аспекти релевантни за клиничко истраживање. Испитаник ће учествовати у студији укупно четири недеље од почетка лечења (укључивања у студију), а након тога још једну недељу када ће се пратити безбедност испитаника која је у вези са студијским процедурама. По обављеној последњој визити, испитаник ће завршити учешће у студији.

### 2.7.3 Студијске процедуре

Студијске процедуре ће укључити узимање узорака крви и последично, одређивање биохемијских параметара хомеостазе костију и прикупљање података о релевантим факторима ризика за поремећаје поменутих параметара и метаболичке болести костију.

Током студијских визита од болесника ће бити узимани узорци крви из периферне вене, у запремини од 10 mL, према важећим стандардима за биохемијске анализе. Узорци ће се за хоспитализоване испитанике узимати на болничком одељењу Клинике за психијатрију а за амбулантне болеснике, у одељењу за узимање узорака Службе за биохемију Клиничког центра „Крагујевац“. Након узорковања и обележавања узорака, крв ће се центрифугирати а одвојени серум ће се: а) користити за непосредно одређивање биохемијских параметара или б) замрзнути на  $-20^{\circ}\text{C}$  за накнадно одређивање студијских параметара. Узорке ће изимати квалификовани медицински техничар а даљи поступак са узорцима ће бити спроведен од стране специјалисте медицинске биохемије. Поступак прикупљања узорака ће се понављати према студијским визитама, како је претходно описано. Током фазе прикупљања узорака крви одн. серума а нарочито по завршетку формирања студијског узорка истраживач ће извршити увид у одговарајуће историје болести и прикупити податке релеванте за даљу анализу и то: старост, пол, дијагнозу, фармакотерапију (име лека, облик, доза) и друге податке који су директно или индиректно у вези са проценом статуса морфолошко-функционалног интегритета (хомеостазе) костију (нпр. нутритивни статус, пушење и друге навике, податке о болестима коштаног система и ендокриних органа, налази дијагностичких метода као што је остеодензитометрија, и друго).

### 2.7.4. Варијабле истраживања

Варијабле истраживања су груписане у три категорије: параметри биохемијских анализа, вредности остеодензитометрије и социо-демографски и клинички фактори ризика. Примарна варијабла истраживања ће бити вредност калцијума у крви а све друге варијабле ће бити секундарне варијабле.

У свим узорцима који буду укључени у студију одређиваће се серумске концентрације релевантних параметара, који су груписани у следеће категорије: јони (калцијум, фосфор, магнезијум), ензими (серумска алкална фосфатаза), протеин серума (албумин), хормони (калцитонин, витамин  $\text{D}_3$ , паратхормон, естрадиол, тестостерон, фоликулостимулирајући хормон, лутеинизирајући хормон, тироксин и тиреостимулишући хормон), пептиди и протеини костију (остеокалцин, проколаген, аминотерминални унакрсно везани телопептида колагена, тип I). Вредности калцемије ће се сматрати примарним исходом а вредности осталих параметара као секундарни исход или фактори од интереса за утицај на примарне и секундарне исходе студије. Сва испитивања вршиће се у Служби за лабораторијску дијагностику и Центру за Нуклеарну медицину Клиничког центра Крагујевац.

У циљу процене коштане густине, код испитаника ће бити спроведен дијагностички преглед, ДЕКСА (двоструко-енергетска апсорпциометрија икс зрацима). Минерална густина костију ће бити одређивана на нивоу лумбалних пршљенова (L1-L4), врата фемура, транстрохантеричне кости кука и интратрохантеричној кости кука. Остеодензитометријски налаз ће бити изражен као вредност Т-скора и Z-скора. Остеодензитометријски преглед ће бити извршен у Кабинету за остеодензитометрију Интерне клинике Клиничког центра „Крагујевац“, под надзором специјалисте интерне медицине са усмерењем за реуматологију или ендокринологију.

Вредности претходно описаних социо-демографских и клиничких параметара ће се сматрати факторима ризика или факторима од интереса за утицај на примарне и секундарне

исходе студије. Ови параметри ће се сматрати за секундарне варијабле. Прикупљање таквих студијских података ће вршити психијатар и надлежни истраживач. Основне групе секундарних варијабли ће бити:

- демографски параметри: пол, старост, социо-економски статус;
- ухрањеност: витки, аноректични, малапсорпција;
- лоше навике: недовољна физичка активност, пушење, алкохолизам;
- мускуло-скелетни статус: продужено лежање, породична историја остеопорозе, анамнеза малих траума и фрактура;
- ендокрини и гонадални статус: тиреотоксикоза, псеудо/хипопаратхироидизам, хиперпаратиреоидизам, Кушингов синдром, хиперпролактинемија, рана менопауза, аменореја;
- употреба лекова: кортикостероиди, соли алуминијума, антациди, рифампицин, орлистат, глукокортикоиди, бисфосфонати, антиконвулзиви, хепарини, цитотоксични лекови, литијум и други;
- друге болести: хронична бубрежна инсуфицијенција, примарна билијарна цироза, реуматоидни артритис, мијелома, мастоцитоза, прекомерна хидратација, остеомалација.

#### 2.7.5. Статистичка анализа

Статистичка анализа ће обухватити прорачун величине узорка и статистичку обраду прикупљених података. У доступној литератури нема студија дизајна директно упоредивог са предложеним истраживањем. С тим у вези, процена величине узорка је учињена према индиректним подацима студија које су компарирале вредности параметара од интереса код схизофрених болесника код којих постоји фактор ризика. У једној таквој студији концентрације калцијума (примарни исход) у серуму особа лечених респеридоном у односу на контролу су биле  $2.24 \pm 0.13$  vs  $2.33 \pm 0.12$  mmol/L. Узимајући алфа грешку од 0.05, снагу студије од 0.8 и однос 1:1 за број испитаника у експерименталној и контролној групи, коришћењем т-теста (два независна узорка) и статистичког програма G\*Power3, студијски узорак је прорачунат на по 32 испитаника у свакој групи. Имајући у виду корекцију за студијску комплијансу од 95% укупан узорак је установљен на 70 испитаника, по 35 у свакој групи. После регрутације половине предвиђених испитаника биће учињена прелиминарна статистичка анализа на основу чијих резултата се укупни студијски узорак може смањити.

У анализи прикупљених података користиће се методе дескриптивне статистике и тестирања хипотезе. Као примарна варијабла истраживања ће се користити вредност калцемије у узорцима крви узетих на студијским визитама. Сходно томе, као примарни исход је одређена средња вредност калцемије свих узорака датог испитаника.

Поред примарног, у даљој статистичкој анализи ће се користити различите друге, секундарне варијабле и са њима у вези одговарајући секундарни исходи а које су засновани на праћеним биохемијским параметрима (апсолутне вредности и промена током студије у односу на базалне вредности). Такође, као секундарни исходи ће бити анализирани и други модалитети примарне варијабле: временска анализа промене калцемије, промена калцемије у односу на базалну (почетну вредност), учесталост хипо- и хиперкалцемије, површина испод криве и друго.

У односу на присуство или одсуство одређеног (претпостављеног) фактора ризика (демографске карактеристике, клинички статус, терапијски модалитети, стил живота и навике), студијска кохорта ће током анализе бити дељена у кластере од по две групе:

испитаници код који је присутан поменути фактор („експериментална група“) и испитаници код којих тај фактор није присутан („контролна група“). У сваком кластеру ће се одређивати значајност разлике промене примарне варијабле (примарног исхода) – вредности калцемије, самостално и под утицајем других „збуњујућих“ варијабли.

Такође, унутар кластера ће бити одређивана значајност разлика и у другим секундарним варијаблама од интереса. Број кластера ће бити лимитиран правилом да за сваку значајне варијаблу буде најмање по 5 испитаника код којих је присутан фактор ризика на основу кога је тај кластер формиран.

У зависности од квалитативних и квантитативних карактеристика добијених података, биће спроведене одговарајуће статистичке анализе. Код нумеричких варијабли, такве методе укључују, али не ограничавају се на тестирање хипотезе код два независна узорка (Студентов т-тест или Вилкоксон-Ман-Витни тест) и код поновљених узорака (анализа варијансе). Код категоријалних варијабли (нпр. пол, присуство или одсуство фактора ризика) ће се користити хи-квадрат тест или Фишеров тест. Веза између испитиваних варијабли ће се анализирати коришћењем Пирсонове (линеарне) корелације (нумеричке континуиране варијабле) или Спирманове корелације ранга. Методом бинарне логистичке регресије ће бити утврђивана значајност утицаја варијабли на дихотомне исходе, како самостално (униваријабилна) тако и удружено (мултиваријабилна анализа). За статистичку анализу ће бити коришћен одговарајући статистички софтвер, а вредности вероватноћа статистичке значајности за све статистичке методе ће бити утврђене на  $p < 0,05$  (5%).

## 2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће студија дати детаљан увид на утицај у промену серумских концентрација калцијума, хормона повезаних са његовим метаболизмом и биохемијских параметара метаболизма коштаног ткива, код болесника са психотичним поремећајем, што ће имати практични значај у следећем:

- идентификоваће се фактори који су значајно и независно удружени са поремећајима испитиваних биохемијских маркера хомеостазе костију код лечених болесника са психотичним поремећајима,
- квантификоваће се појединачни и удружен утицај значајних и независних фактора ризика за поремећајима биохемијских маркера хомеостазе костију у испитиваној популацији, и
- утврдиће се могући нови механизми дејства значајних и независних фактора ризика на коштаном ткиву и путеве метаболизма калцијума.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Остеопороза настаје због губитка коштаног матрикса и данас је најважније метаболичко обољење коштаног ткива са значајним медицинским, социјалним и економским последицама. Смањење минералне густине коштаног ткива код схизофрених пацијената је највероватније последица кумулативног дејства више фактора, укључујући и саму антипсихотичну медијацију. С обзиром да је калцијум од есенцијалног значаја за коштаном ткиво, у овом истраживању ће се пратити серумска концентрација калцијума, као и система који одржавају његову хомеостазу.

Студија је дизајнирана као интервентно, контролисано, нетерапијско и проспективно истраживање. Циљ овог истраживања је идентификација фактора који су значајно и независно



удружени са поремећајима испитиваних биохемијских маркера хомеостазе коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима, као и утврђивање могућих нових механизма дејства независних фактора ризика на коштаном ткиву и путеве метаболизма калцијума.

У студију ће бити укључени испитаници који имају дијагнозу схизофреније, биполарног поремећаја са психотичним карактеристикама или другог психотичног клиничког ентитета, који се лече на Клиници за психијатрију Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу од новонастале болести или у фази егзацербације (релапса) хроничног обољења.

По обезбеђеном информисаном пристанку, прикупиће се анамнестички подаци, подаци који се односе на психијатријски статус и биће идентификовани фактори ризика за поремећаје хомеостазе калцијума и коштаног ткива. Након прикупљања података испитанику ће бити узимани узорци крви за одговарајуће биохемијске анализе, на седам дана, у укупном трајању од четири недеље од почетка лечења. У циљу процене коштане густине, код испитаника ће бити спроведен дијагностички преглед, ДЕКСА (двоструко-енергетска апсорпциометрија икс зрацима).

Очекује се да ће студија дати детаљан увид у промену серумских концентрација калцијума, хормона повезаних са његовим метаболизмом и биохемијских параметара метаболизма коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима. С обзиром да су подаци у доступној литератури за дату популацију болесника оскудни и често контраверзни, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални научни допринос у области расветљавања механизма и значаја дејства антипсихотика на метаболизам коштаног ткива.

## **2.10. Име ментора**

Проф. Др Драган Миловановић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија

## **2.11 Научна област дисертације**

Медицина. Изборно подручје: Клиничка фармакологија

## **2.12 Научна област чланова комисије**

1. **Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
2. **Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неуропсихијатрија
3. **Проф. др Милан Петронијевић**, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Интерна медицина

## ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова сц. мед. др Маријана Станојевић Пирковић испуњава све услове прописане Статутом Медицинског факултета, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн прецизно постављен и дефинисан а методологија јасна. Предложена теза је оригинално научно дело.
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза дати детаљан увид у промену серумских концентрација калцијума, хормона повезаних са његовим метаболизмом и биохемијских параметара метаболизма коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима, што ће имати практичан значај у утврђивању могућих нових механизма дејства фактора ризика на коштану ткиво и путеве метаболизма калцијума.
4. Комисија предлаже Изборном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата **сц. мед. др Маријане Станојевић Пирковић** под називом „**Фактори ризика за поремећаје хомеостазе коштаног ткива код болесника са психотичним поремећајима**“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. \_\_\_\_\_  
**Проф. др Снежана Живанчевић Симоновић**, председник, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија
2. \_\_\_\_\_  
**Проф. др Славица Ђукић Дејановић**, члан, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија
3. \_\_\_\_\_  
**Проф. др Милан Петронијевић**, члан, ванредни професор Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Интерна медицина

У Крагујевцу, 3.11.2011. године