

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 13.07.2016. године, одлуком IV-03- 720/24 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви" кандидата др Маје Милосављевић, у следећем саставу:

1. Проф. др Славица Ђукић Дејановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник
2. Проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Проф. др Драгана Игњатовић Ристић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
4. Доц. др Милан Латас, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан
5. Доц. др Оливера Вуковић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Маје Милосављевић 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 Маје Милосављевић под називом „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви" представља оригиналну студију која се бавила испитивањем посттрауматског стресног поремећаја (ПТСП) након вагиналног порођаја прворотки - испитивањем постојања везе између појаве овог поремећаја у постпорођајном периоду и концентрације кортизола у крви породиља. Испитани су повезаност концентрације кортизола са социодемографским и клиничким карактеристикама породиља, појединачним кластерима посттрауматског стресног поремећаја, анксиозношћу и депресивношћу породиља као и повезаност профила личности. Испитиване су и разлике међу породиљама са и без симптома посттрауматског стресног поремећаја и то у домену социодемографских, клиничких карактеристика, концентрације кортизола и степена дисфункционалности. У истраживању наведених повезаности и разлика примењени су психометријски инструменти клиничке процене: Скала за клиничку процену посттрауматског стресног поремећаја (*Clinician Administered PTSD Scale, CAPS*), Монтгомери-Ашбергова скала за процену депресивности (*Montgomery Asberg Depression Scale, MADRS*), Визуално-аналогна скала анксиозности (*The Visual Analogue Scale for Anxiety, VAS*), Шианова скала за процену дисфункционалности (*Sheehan Disability Scale, SDS*) и Ревидиран нов упитник личности, форма С (*NEO PI-R, Form S*).

Неслагања у вези са ентитетом постпорођајног односно посттрауматског стресног поремећаја насталог након порођаја као трауме перзистирају у литератури и клиничкој пракси, мењајући се зависно од промена у класификационим системима током времена. Упркос напретку генетских студија, неуроимицинг метода и биохемијских испитивања (укључујући ендокринолошке студије) у психијатрији, настанак посттрауматског стресног поремећаја код поједних особа изложених трауматском искуству остаје без задовољавајућег објашњења.

Симптоми посттрауматског стресног поремећаја након порођаја као трауматског искуства се јављају неретко, са преваленцом описаном у литератури од 0,8 до 6,9% (у просеку око 2%). Варијабилност ове вредности у студијама потиче од примењених метода

процене, времена узорковања у односу на порођај, хетерогености узорака (укључујући прворотке и вишеротке), различитих начина завршетка порођаја (природан или инструментални), примењене медијације током порођаја и сл.

Како је показано у студијама вредности кортизола (хормона стреса) доводе се у везу са настанком посттрауматског стресног поремећаја. У досадашњој литератури описане су ниже али и више вредности, док су поједине студије показале да нема повезаности концентрације кортизола у моменту дејства трауме и консекутивног настанка симптома ПТСП-а. Овакве студије се у скорије време обављају на узорцима пацијената у којима се може очекивати (евентуално предвидети) настанак трауматског искуства као што су, на пример, учесници саобраћајних несрећа или породиље.

Многобројни фактори ризика за настанак посттрауматског стресног поремећаја су већ описани, укључујући културалне, социодемографске, али знање о факторима ризика који се повезују специфично са овим поремећајем насталим као последица трауматског порођаја, још је прилично ограничено. Постоје многобројни докази о значајној учесталости коморбидитета ПТСП-а са депресивним или другим анксиозним поремећајима, као и подаци о дисфункционалности и снижењу квалитета живота особа које имају симптоме овог поремећаја. Овакве студије на породиљама су, међутим, веома ретке.

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: „posttraumatic stress disorder“, „vaginal delivery“, „primiparous women“ и „cortisol“ утврђено је да до сада није спроведена студија у којој је испитивано постојање симптома посттрауматског стресног поремећаја код вагинално порођених прворотки и повезаност појаве симптома овог поремећаја са нивоом кортизола у крви током прва два сата након порођаја, која је по форми и садржини идентична овој студији. На основу тога, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Маје Милосављевић под називом „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви", урађена под менторством Академика Душице Лечић Тошевски, представља резултат оригиналног

научног рада који доприноси бољем разумевању заступљености, ризикофактора, тока и исхода посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Маја Милосављевић рођена је 21. 04. 1975. године у Београду. Медицински факултет у Београду завршила је 2001. године са просечном оценом 9,23. После лекарског стажа стручни испит положила је у 2002. године. Специјализацију из психијатрије је завршила и успешно положила специјалистички испит 2007. године. Докторске академске студије, смер Неуронауке, уписала је школске 2008/09. године, а усмени докторски испит положила је 2010. године са оценом 10 (десет).

Стално је запослена као психијатар у Институту за ментално здравље у Београду од 2003. године.

Учествовала је на више националних и међународних конгреса, као и у неколико међународних школа за које је добијала стипендије.

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

Кандидат др Маја Милосављевић остварила је 21 бод 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 М21 и један рад у часопису категорије М22, чиме је, у складу са чланом 204. став 3. пречишћеног текста Статута Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, испунила услов за одбрану докторске дисертације.

1. **Milosavljevic M, Lecic Tosevski D, Soldatovic I, Vukovic O, Miljevic C, Peljto A, Kostic M, Olf M. Posttraumatic Stress Disorder after Vaginal Delivery at Primiparous Women. Scientific Reports. 2016; 6: 27554. DOI: 10.1038/srep27554. IF 5.228, M 21 - 8**

бодова

2. Miljević C, Nikolić-Kokić A, Saicić ZS, **Milosavljević M**, Blagojević D, Tosevski DL, Jones DR, Spasić MB. Correlation analysis confirms differences in antioxidant defence in the blood of types I and II schizophrenic male patients treated with anti-psychotic medication. *Psychiatry Res.* 2010; 178 (1): 68-72. **IF 2.803, M 21 - 8 бодова**
3. Fodor KE, Unterhitzberger J, Chou CY, Kartal D, Leistner S, **Milosavljevic M**, Nocon A, Soler L, White J, Yoo S, Alisic E. Is traumatic stress research global? A bibliometric analysis. *Eur J Psychotraumatol.* 2014; doi: 10.3402/ejpt.v5.23269. **IF 1.602, M 22 - 5 бодова**

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 је идентична одобреној.

Докторска дисертација кандидата др Маје Милосављевић под називом „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви" садржи следећа поглавља: Теоријски део, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати истраживања, Дискусија, Ограничења истраживања, Значај истраживавања, Закључак и Литература.

У уводном делу кандидаткиња је јасно, прецизно и свеобухватно, користећи савремене податке из литературе, изложила досадашња сазнања о клиничкој слици посттрауматског стресног поремећаја, са посебним освртом на специфичности појаве овог поремећаја у вулнерабилном постпорођајном добу жене, о повезаности овог помехаја са нивоом кортизола у крви, анксиозношћу, депресивношћу и општом функционалношћу (квалитетом живота). Разматран је развој у дијагностици ПТСП-а током историје, као и специфично у постпорођајном добу и детаљно је описана клиничка слика. Посебна пажња посвећена је утицају концентрације кортизола на настанак симптома посттрауматског стресног поремећаја. У даљем теоретском разматрању наглашена је могућа повезаност

структуре личности као фактора за настанак овог поремећаја и изложена су најновија сазнања у домену коморбидитета овог поремећаја, као и савремени фармако и психотерапијски приступ у третману. На крају, посебно су наглашени ендокринолошки аспекти трудноће и порођаја, специфичности трауматског порођаја, као и ПТСП у вези са порођајем.

У другом поглављу јасно су изложени циљеви и хипотезе истраживања.

Основни циљеви ове студије били су следећи:

1. Одредити ниво кортизола у крви у прва два сата постпартално.
2. Пратити породиље у наредна три месеца, у циљу утврђивања преваленце посттрауматског стресног поремећаја.
3. Утврдити постојање могуће повезаности између нижих концентрација кортизола у крви и настанка посттрауматског стресног поремећаја.

Материјал и метод 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 150 испитаница (породиља), прворотки, старијих од 18 година, са или без специфичног трауматског искуства током порођаја, са местом пребивалишта на територији града Београда. У истраживање су укључене само жене порођене вагинално, са или без епидуралне анестезије и индукције, са терминским порођајем (37-42 недеље). Након месец дана од порођаја 126 породиља наставило је учешће у истраживању, после два месеца тестирано је 85, а по завршеном трећем месецу од порођаја 77 породиља. Од почетног узорка 51,3% породиља завршило је цео протокол истраживања. Протокол се састојао од четири планиране визите, прва визита обављена је у породилишту ГАК „Народни Фронт“, а друга, трећа и четврта визита у једномесечним интервалима од порођаја обављене су приликом кућних посета породиљама или у Институту за ментално здравље. Током прве визие испитанице су потписивале информисани пристанак, а затим је попуњаван социо-демографски упитник. После порођаја мерени су артеријска тензија и пулс породиље и прикупљани узорци венске крви за одређивање концентрације кортизола. Током наредне три визите обављена је клиничко-психијатријска експлорација помоћу скала за процену психопатологије: Скала за клиничку процену посттрауматског стресног поремећаја (CAPS), Монтгомери-Ашбергова

скала за процену депресивности (MADRS), Визуално-аналогна скала анксиозности (VAS), Шианова скала за процену дисфункционалности (SDS) и Ревидиран нов упитник личности, форма С (NEO PI-R, *Form S*).

Резултати истраживања приказани су систематично и добро документовани, а приказани су на 69 табела и 4 графикана. Резултати обухватају демографске карактеристике испитаница. Просечна старост породиља била је 29,75 година. Скоро све испитанице су завршиле основну школу, а подједнак број њих имао је завршену средњу школу и факултет. Највећи број породиља биле су у брачној заједници и живеле су са партнером. Две трећине испитаница у узорку је, у моменту порођаја, било у радном односу, а све породиље биле су радно способне. Већина породиља није имала позитивну породичну анамнезу психијатријских поремећаја. Током порођаја у ретким случајевима био је присутан партнер породиље. Клиничке карактеристике (вредност пулса, систолног и дијастолног крвног притиска) породиља биле су у оквирима очекиваних, референтних вредности, док је просечна вредност телесне тежине показивала значајно варирање. Концентрације кортизола имале су широк распон вредности. Већина породиља у испитиваном узорку није добијала медикаментозну терапију током порођаја. Око две трећине жена порађало се у епидуралној аналгезији, а све су добијале индукцију окситоцином. Поједине су имале опстетричка трауматска искуства (форцепс, вакуум екстракција, карлична презентација плода). Није утврђена статистички значајна разлика социодемографских података између породиља које су завршиле целу студију ($n=77$) и оних које су превремено напустиле студију, а које су тестиране након првог месеца од порођаја. Занимљиво је да су породиље које су завршиле целу студију имале значајно виши ниво депресивности и анксиозности. Из групе породиља које су имале симптоме ПТСП-а након првог месеца од порођаја ($n=15$), само једна није завршила целу студију.

Значајан налаз је негативна повезаност између порођаја у епидуралној аналгезији и вредности концентрације кортизола, а када су поређене групе породиља са и без порођаја у епидуралној аналгезији, најзначајнија разлика била је у концентрацији кортизола која је статистички значајно била нижа у групи порођених са епидуралом. У групи без епидуралне аналгезије било је значајно мање високошколски образованих.

Један од кључних резултата спроведеног истраживања јесте да је преваленца посттрауматског стресног поремећаја после првог месеца од порођаја била 2,38%, док у даљем току праћења ни једна породиља није задовољавала дијагностичке критеријуме за ПТСП у вези са порођајем као траумом. Парцијални ПТСП је у све три тачке тестирања био учесталији. После првог месеца није било новооткривених породиља са симптомима ПТСП-а. Већина породиља је након првог месеца имала благу клиничку форму ПТСП-а, а ни једна породиља није имала симптоме ПТСП-а који би спадали у категорију екстремних, а интензитет симптома значајно се редуковао током три месеца од порођаја. У сва три тестирања најучесталији су били симптоми наметљивих мисли. Када су тестиране ралике између група породиља са и без симптома ПТСП откривено је да је дужина брачне заједнице била краћа код породиља које су после месец дана развиле симптоме ПТСП-а и код породиља са симптомима ПТСП-а су значајно чешће примењене неке од акушерских интервенција током порођаја или је порођај био компликован (форцепс, вакуум екстракција или карлична презентација плода). Групе породиља се нису разликовале према концентрацији кортизола после порођаја. Интензитет анксиозности и депресивност су се током времена редуковали, а после првог и другог месеца анксиозност је била значајно виша код породиља са симптомима ПТСП-а. Профил личности породиља на NEO PI-R-у није се значајно разликовао међу породиљама са и без симптома ПТСП-а, нити је утврђена статистички значајна удруженост између појединачних домена са симптомима ПТСП-а. Откривена је значајна повезаност субскеале „вредности“ домена „отвореност“ и симптома ПТСП-а.

Коморбидитет депресије и ПТСП-а присутан је у високом проценту испитаница након порођаја. Породиље са симптомима ПТСП-а су биле значајно чешће депресивне. Откривено је значајно побољшање квалитета живота породиља у тромесечном постпорођајном периоду и значајно лошији квалитет живота породиља са симптомима ПТСП-а.

У поглављу Дискусија 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. Резултати су детаљно дискутовани у контексту утицаја концентрације кортизола на могућност настанка ПТСП-а, узевши у обзир ендокринолошку и психолошку специфичност постпорођајног доба.

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 Маје Милосављевић под називом „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви“, 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:

- Концентрације кортизола код породиља, мерене у првих два сата након порођаја, имале су широк распон вредности од 458,7 до 3181,0 nmol/L.
- Преваленца постпорођајног посттрауматског стресног поремећаја месец дана након порођаја износила је 2,38%. Парцијални ПТСП после првог месеца био је присутан код 9,52% породиља, после другог месеца код 5,88% и после трећег код 1,30%. После првог месеца није било новооткривених случајева ПТСП-а.
- Концентрације кортизола нису се статистички значајно разликовале између група породиља са и без симптома ПТСП-а. Није постојала статистички значајна повезаност између интензитета симптома ПТСП-а, појединачних кластера симптома – наметљиве мисли, избегавање или пренадраженост и концентрација кортизола, осим са симптомима пренадражености три месеца након порођаја, а повезаност укупног скорa на CAPS скали и концентрације кортизола после трећег месеца, била је близу значајности.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Приказани резултати истраживања дају оригинални и важан допринос разумевању значаја и утицаја социодемографских и клиничких карактеристика у настанку посттрауматског стресног поремећаја, а у циљу правовременог дијагностиковања,

адекватног лечења и праћења тока поремећаја. У овом истраживању идентификована је учесталост посттрауматског стресног поремећаја код вагинално порођених прворотки, као и повезаност са анксиозношћу и депресивношћу. Показана је и веза концентрације кортизола и порођаја у епидуралној аналгезији. Утврђен је модел објашњења за појаву симптома посттрауматског стресног поремећаја насталог као последица порођаја као трауме.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати истраживања биће приказани на међународном XV конгресу Удружења психијатара Србије у Београду, октобра 2016. године и 7. светском конгресу менталног здравља жена (*7th World Congress on Women's Mental Health „Rights, Resilience, Recovery“*) у Даблину, Ирска у марту 2017. године.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Маје Милосављевић под називом „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви" 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 др Маје Милосављевић, урађена под менторством Академика Душице Лечић Тошевски, има оригинални научни и практични значај у разумевању значаја и утицаја посттрауматског стресног поремећаја након порођаја као трауме.

На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „Преваленца посттрауматског стресног поремећаја у постпарталном периоду и његова веза са нивоом кортизола у крви" кандидата Маје Милосављевић буде 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 Драгана Игњатовић Ристић, ванредни професор Факултета медицинских
наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан

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

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

У Крагујевцу, 27.07.2016.