

ПРЕДСЕДНИК	12.06.18	СРЕДНОСТ
05	7306/1-1	

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 17.05.2018. године, одлуком број IV-03-353/27 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Фармакокинетика 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме" кандидаткиње дипл. фармацеута Сандре (Вранић) Матовић, у следећем саставу:

1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник
2. Проф. др Иван Чекеревац, венредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан
3. Доц. др Оливера Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан
4. Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
5. Доц. др Маријана Станојевић Пирковић, доцент Факултета медицинских наука за ужу научну област Биохемија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију дип. фарм. Сандре (Вранић) Матовић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

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

Докторска дисертација кандидаткиње дипл. фарм. Сандре (Вранић) Матовић под насловом "Фармакокинетика 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме" урађена је под менторством проф. др Јасмине Миловановић, ванредног професора Факултета медицинских наука за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, представља оригинално истраживање из области фармакокинетике и популационе фармакокинетике која се бавила одређивањем средњих, популационих вредности клиренса 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме као и индентификацијом и квантификацијом фактора који значајно утичу на фармакокинетичку варијабилност 25-хидрокси витамина D у испитиваној популацији. Такође у овом истраживању извршено је испитивање постојања корелације између квалитета живота, присуства депресије и анксизности са измереним серумским концентрацијама 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме, узраста 7-18 година.

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

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем доступних биомедицинских база података „Medline“, „KOBSON“, „Embase“, „ScienceDirect“ и „Cochrane database of systematic reviews“ помоћу следећих кључних речи: „vitamin D“, „25-hydroxyvitamin D“, „asthma“, „children with asthma“, „pharmacokinetic“, „population pharmacokinetic“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да је докторска дисертација кандидаткиње дипл. фарм. Сандре (Вранић) Матовић под називом "Фармакокинетика 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме", представља резултат оригиналног научног рада.

Витамин D је липосолубилни витамин, који се заправо више сматра стероидним прохормоном. Холекалциферол (витамин D3) се производи у кожи из 7-холекалциферола, а добија се након излагања коже ултравиолетним зрацима-УВБ зрацима, у опсегу од 290 до 315 nm, као и путем хране богате витамином D, као што су: морска риба, сардине, рибље уље, жуманце, печурке, изнутрице итд. Ергокалциферол (витамин D2) настаје зрачењем ергостерола који производи квасац. Синтеза ових метаболита је регулисана ензимом паратиреоидног хормона (ПТХ), концентрацијом серумског фосфата и хормона раста, а поред бубрега може да се одиграва и у алвеоларним макрофагима и остеобластима.

Данас се у стручној литератури процењује да милијарда људи има дефицијенцију витамина D. Физиолошки или нормалан ниво витамина D у хуманом организму подразумева серумску концентрацију витамина D, односно 25(OH)D од 75 до 100 nmol/l. Несвакидашња улога витамина D укључује његову битну улогу у имунској регулацији и респираторним инфекцијама, као и ћелијску диференцијацију, секрецију инсулина, као и регулацију крвног притиска.

Витамин D регулише гене одговорне за инфламацију, имунитет, ћелијску пролиферацију и апоптозу повезану са болестима опструкције дисајних путева, највероватније епигенетским механизмом. Истраживања такође показују значајну повезаност између раног развоја плућа и фенотипова за генетске путеве витамина D, који су повезани са астмом. У последњих неколико година број студија које истражују везу између серумске концентрације витамина D, односно његовог главног циркулишег метаболита и астме се значајно повећао. Такође, показана је и позитивна корелација са односом ФЕВ1/ФВЦ.

Литературни подаци указују да 44% деце са астмом има дефицијенцију витамина D, па чак и 47% деце која немају астму. Истраживања су показала да смањена концентрација серумског витамина D је повезана са повећаном преваленцом, хоспитаализацијом и повећаним одговором дисајних путева код деце са астмом. Новије клиничке студије су указале на протективну улогу суплементације витамина D код деце са астмом. Такође, повећан унос витамина D у трудноћи има утицај на астму код деце и адолесцаната. Најниже концентрације витамина D су пронађене код деце са астмом која су била резистентна на терапију

стероидима. Разлог за овакву тврдњу вероватно лежи у чињеници да ниске концентрације витамина D доводе до смањења плућне функције код озбиљних облика астме. Бројна истраживања су показала да суплементација витамином D код деце са астмом смањује број егзацербација, као и да побољшава контролу астме.

Узимајући у обзир значај и повезаност витамина D са астмом, данас у многим земљама одређивање концентрације 25-хидрокси витамина D код деце са астмом је постало рутинско и његова суплементација се спроводи свакодневно. Доза суплементације витамина D треба да се прилагоди индивидуалним потребама сваког пацијента. Управо ово истраживање је, одређивањем и квантификацијом фактора који значајно утичу на варијабилност основног фармакокинетичког параметра, клиренса 25-хидрокси витамина D као и његове популационо-фармакокинетичке једначине омогућава да се одреди индивидуална доза витамина D према потребама сваког појединачног пацијента са астмом из ове вулнерабилне, дечије популације.

2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

A. Кратка биографија кандидата

Сандра (Вранић) Матовић, магистар фармације, рођена је 03.09.1987. у Крагујевцу. Основну школу и Прву крагујевачку гимназију завршила у Крагујевцу 2006. године. Факултет медицинских наука у Крагујевцу уписала 2006.године, одсек Интегрисане академске студије фармације, завршила 2011. године са просечном оценом 8,81 и стекла звање магистра фармације. Докторске академске студије уписала 2011. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Клиничка и експериментална фармакологија и положила све испите предвиђене планом и програмом. Усмени докторски испит положила 24.04.2015. године. Од 01. фебруара 2013. године запослена је ЗУА "Lilly drogerie" као дипломирани фармацеут-одговорно лице. Течно говори, чита и пише енглески језик, а служи се италијанским, шпанским и немачким језиком (основни ниво). Такође, познаје рад на рачунару. Удата је и мајка је двоје деце.

Дипл. фарм. Сандра (Вранић) Матовић се такође активно бави научно-истраживачком радом. Аутор је и коаутор више радова у међународним и домаћим часописима са рецензијом.

Тема докторске дисертације под називом "Фармакокинетика 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме", представља резултат оригиналног научног рада, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

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

1. **Matovic S**, Milovanovic JR, Dajic K, Stojkovic A, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of 25-hydroxy vitamin D in children with asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018; 56(4): 169-176. **M23**
2. Milovanovic J, Dajic K, Stojkovic A, Tomic Lucic A, Jankovic S, **Matovic S**. Screening anxiety disorders among school children with asthma. *Serbian journal of experimental and clinical research* 2018. DOI: 10.2478 /sjecr-2018-00. **M51**
3. **Matovic S**, Jankovic S. Quality of life among patients with depression. *Serbian journal of experimental and clinical research* 2015; 16(2): 151-156. **M52**
4. Boskovic M, Djokovic J, Grubor I, Guzvic V, Jakovljevic B, Jurisevic M, Ljubisic D, Mijajlovic M, Milicevic I, Milovanovic M, Nikolic L, Nikolic M, Peric S, Petrovic A, Petrovic J, Radonjic K, Simonovic L, Simovic M, Stojanovic S, Stojic I, Tomovic J, **Vranic S**, Vucicevic K, Zdravkovic A, Jankovic S. PhD students' awareness of research misconduct. *J Empir Res Hum Res Ethics.* 2013; 8(2): 163-4. **M21**
5. **Матовић С**, Јанковић С. Процена квалитета живота оболелих од униполарне депресије. Пети национални конгрес рационалне терапије у медицини. *Рационална терапија* 2017; 9(1): 117-118. **M64**

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

Наслов докторске дисертације одговара спроведеном истраживању. Такође, постављени циљеви и хипотезе истраживања су остали непромењени, односно идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертације дипл. фарм. Сандре (Вранић) Матовић написана је на 104 стране и садржи следећа поглавља: увод, циљеви и хипотезе истраживања, резултати, дискусија, закључак и литературу.

У уводном делу кандидаткиња је, цитирајући релевантну литературу, на свеобухватан и јасан начин изложила досадашња сазнања о синтези, фармакокинетици, процени статуса витамина D као и значају присуства дефицијенције и инсуфицијенције код деце са астмом. Посебна пажња је посвећена улози витамина D како у "коштаном тако и "некоштаном" здрављу, као и његова повезаност са астмом, пре свега у дечијој популацији. Такође, приказана је повезаност витамина D са квалитетом живота и менталним здрављем (анкисозност и депресија) код деце оболеле од астме као и објашњени основни принципи популационе фармакокинетичке анализе.

Након јасно дефинисаних циљева истраживања и хипотеза студије, који су идентични са одобреним приликом пријаве тезе, кандидаткиња је детаљно и јасно описала методологију спроведеног истраживања. Истраживање је по типу серије - случајева спроведно на Клиници за педијатрију Клиничког центра у Крагујевцу одобрено од стране Етичког комитета Клиничког центра Крагујевац (01-8325). Испитивану популацију чинила су деца узраста 7-18 година којима је дијагностикована астма, укупно 74 испитаника, са прецизно дефинисаним укључујућим и искључујућим критеријумима за истраживање. Током месец дана испитаници (или њихови родитељи) су прецизно водили Дневник исхране. Након овог периода, код сваког испитаника је извршена процена плућне функције путем спирометријских тестова (ФЕВ1, ФВЦ, ФЕВ1/ФЕВЦ, ПЕФ) од стране клиничког лекара, специлисте дечије пулмологије. Затим је од сваког испитаника узиман један узорак крви за биохемијске анализе (серумски калцијум, фосфати, укупни ниво имуноглобулина Е) као и један узорак за мерење серумске концентрације 25-хидрокси витамина D. Мерење концентрације 25-хидрокси витамина D као и

поменуте биохемијске анализе вршене су у биохемијској лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу. За мерење серумских концентрација 25-хидрокси витамина D коришћена је електро-хемилуминесцентна метода на Cobas®e 601 анализатору (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), према упутствима произвођача. Пре ових поменутих клиничких испитивања, испитаници су најпре били замољени да попуне четири упитника за процену анкизности, депресивности, квалитета живота као и један епидемиолошки упитник. Након завршеног тестирања, клиничког испитивања и узимања узорака крви, из медицинске документације су били забележени додатни подаци потребни за истраживање: прописана терапија за лечење астме и друга пратећа терапија, број егзацербација, вредности спроведних кожных проба на инхалационе и нутритивне алергене као и степен контроле астме према класификацији Глобалне иницијативе за астму (ГИНА) која је процењена од стране ординирајућег лекара специјалисте и која је обухватала три нивоа контроле астме: контролисану, делимично контролисану и неконтролисану астму. Након прикупљених свих потребних, горе поменутих података спроведена је популациона фармакокинетичка анализа употребом НОНМЕМ софтверског пакета која је детаљно описана и која је обухватила испитивање утицаја 16 фактора или коваријанси (телесна тежина, старост пацијента, пол, серумски калцијум, фосфат, ИгЕ нивои, излагање сунцу, кожане пробе, број погоршања по пацијенту, вредности тестова плућне функције (ФЕВ1, ФВЦ, ПЕФ), количина уноса витамина D путем хране, наследна предиспозиција, ГИНА класификација, однос ФЕВ1/ФВЦ, коришћење лекова из групе инхалационих кортикостероида и медикација лековима за лечење астме код деце и адолесцената (монтелукаст, Х1 антихистамин и бета2 агонисти) на клиренс 25-хидрокси витамина D. За процену квалитета живота у спроведном истраживању коришћен је Педијатријски упитник квалитета живота (Pediatric asthma quality of life questionnaire - PAQLQ), за процену анксиозности примењен је међународни упитник за процену анксиозних поремећаја код деце и адолесцената SCARED (Screen for Child Anxiety Related Disorders), док је за процену депресивности примењен је Упитник о расположењу и осећањима (Mood and feeling questionnaire - MFQ). Подскеле примењених упитника и њихов начин скорирања је детаљно описан. Утврђивање постојања корелације и повезаности

измерених концентрација витамина D са постигнутим успехом учења, нивоом анксиозности, депресије и квалитетом живота код испитаника вршено је методом линеарне регресионе анализе и утрђивањем коефицијента корелације употребом Excel-а из Microsoft Office програмског пакета и програма SPSS верзија 18. Статистичка значајност у примењеним тестовима је одређена вредношћу $p < 0,05$ као и са 95% интервалом поверења.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (15) и графиконима (10). Подаци су прикупљени од укупно 60 испитаника, односно деце оболеле од астме који су чинили испитивани, основни сет и 14 испитаника (деце оболеле од астме) који су чинили валидациони сет (екстерна валидација) за популациону фармакокинетичку анализу. Резултати свих фаза популационе фармакокинетичке анализе (употребом одговарајућег софтвера), од изградње базног до коначног популационог модела клиренса 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме, су приказани у овом делу докторске дисертације. Кандидаткиња је такође описала и процесе валидације добијеног популационог модела 25-хидрокси витамина D у испитиваној популацији која је вршена на валидационом сету испитаника, као екстерна валидација, док је интерна валидација урађена употребом "bootstrap" анализе. Израчунате предиктивне грешке добијеног, коначног модела и њихови интервали поверења су прецизно табеларно представљењи као и процењене вредности параметара добијени интерном валидацијом. Резултати процене анксиозности, депресије и квалитета живота, као и корелација серумске концентрације витамина D са резултатима тестова који су коришћени за њихову процену и другим варијаблама су приказани табеларно и графички.

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања, појединачно образложен утицај испитиваних фактора на средњу, популациону вредност клиренса 25-хидрокси витамина D у популацији деце оболеле од астме. Описана су и потенцијална објашњења добијених резултата са аспекта до сада познатих чињеница у вези витамина D. Такође, у овом делу продискутивани су и добијени резултати који се односе са повазаност серумске концентрације 25-хидрокси витамина D са квалитетом живота, присуством депресије и анксиозности

у овој вулнерабилној популацији, као и фактори који су повезани са њима. Коментари добијених резултата су јасни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

После сумирања главних резултата и закључака спроведног истраживања, кандидаткиња је прецизно навела сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње дипл. фарм. Сандре (Вранић) Матовић, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајни резултати спроведеног истраживања садржани су у следећим закључцима:

1. Процењене су популационе, средње вредности клиренса и волумена дистрибуције 25-хидрокси витамина D у испитиваној популацији;
2. Идентификована су три фактора који значајно одређују клиренс 25-хидрокси витамина D и његову варијабилност у популацији деце оболеле од астме: просечна дневна доза витамина D унета храном, присуство наследне предиспозиције у породици и однос ФЕВ1/ФВЦ;
3. У квантитативном смислу, највећи утицај на клиренс 25-хидрокси витамина D испољила је просечна дневна доза витамина D унета храном;
4. Значајно смањење обе испитиване варијабилности (интериндивидуалне и интраиндивидуалне) између коначног и базног ПФК модела за клиренс 25-хидрокси витамина D;
5. Добијени ПФК модел за клиренс 25-хидрокси витамина D има добре предиктивне перформансе процењене на основу спроведене интерне и екстерне валидације што сугерише да може бити значајно за

индивидуализовано одређивање дневне дозе витамина D у овој вулнерабилној популацији;

6. Није утврђено постојање корелације између серумских концентрација 25-хидрокси витамина D и анксиозности, депресивности или процењеног квалитета живота код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година;
7. Није утврђено постојање повезаности између серумских концентрација 25-хидрокси витамина D и постигнутог успеха у школи код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година;
8. Начин исхране и временски период излагања сунчевој светлости нису статистички значајно повезани са присуством хипо или хипервитаминозе у испитиваној популацији.

2.6. Примељивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати спроведног истраживања показују да средњу, популациону вредност клиренса 25-хидрокси витамина D у популацији деце узраста 7-18 година значајно одређују три фактора: просечна дневна доза витамина D унета храном, присуство наследне предиспозиције у породици и однос ФЕВ1/ФВЦ. На основу ове добијене једначине могуће је одредити појединачну дозу витамина D која се користи за суплементацију код сваког детета поменутог узраста оболелог од астме и на тај начин спречити појаву хипо- или хипер-витаминозе у овој вулнерабилној популацији. Такође, није утврђена статистички значајна повезаност између серумских концентрација 25-хидрокси витамина D и анксиозности, депресивности, квалитета живота и постигнутог успеха у школи код деце оболеле од астме, узраста од 7 до 18 година.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су до сада међународним и националним научним часописима, а планирано је да остали резултати буду такође

презентовани у научним часописима, као и на научним и стручним скуповима у форми усмене или постер презентације.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње дипл. фарм. Сандре (Вранић) Матовић под насловом називом "Фармакокинетика 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме" на основу свега наведеног наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на свременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији, и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни и јасни, добро продискутовани и дају значајни допринос у решавању актуелне проблематике повезане са астмом у вулнерабилној популацији, као што су деца.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидаткиње дипл. фарм. Сандре (Вранић) Матовић, урађена под менторством проф. др Јасмине Миловановић, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за разумевање фармакокинетике 25-хидрокси витамина D, тј. вредности клиренса витамина D и идентификацији фактора који одређују његову варијабилност у популацији деце оболеле од астме.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Фармакокинетика 25-хидрокси витамина D код деце оболеле од астме" кандидаткиње дипл. фарм. Сандре (Вранић) Матовић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

1. Проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник

Слободан Јанковић

2. Проф. др Иван Чекеревац, венредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

Иван Чекеревац

3. Доц. др Оливера Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан

О. Миловановић

4. Доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Николић Валентина

5. Доц. др Маријана Станојевић Пирковић, доцент Факултета медицинских наука за ужу научну област Биохемија, члан

Маријана Станојевић Пирковић

Крагујевац, 22.05.2018. године