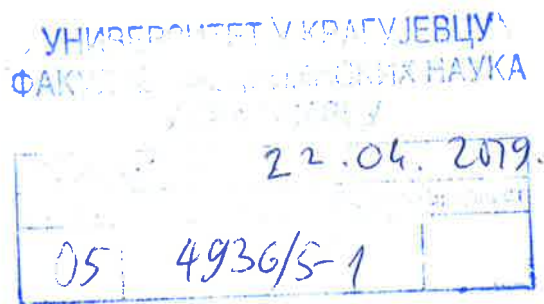


УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ



**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 22.01.2019.године, одлуком број IV-03-15/54 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Кличка и генетска анализа хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих пацијената“ кандидата др Јована Јовановића, у следећем саставу:

1. **Проф. др Владимир Миорадовић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **Проф. др Наташа Ђорђевић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан;
3. **Проф. др Биљана Радовановић Динић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата др Јована Јовановића 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 Јована Јовановића под називом „**Клиничка и генетска анализа хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих пацијената**“, урађена под менторством проф. др Драгана Миловановића, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, представља оригиналну научну студију која се бави клиничким и генетским испитивањем амјодароном узроковне хепатотоксичности код хоспитализованих кардиолошких болесника.

Амјодарон је лек који је врло ефикасан антиаритмик код низа суправентрикуларних и вентрикуларних тахиаритмија због чега има широку клиничку примену. С друге стране, потенцијална нежељена дејства амјодарона често су клинички значајна и ремете, а у неким случајевима и онемогућавају терапију овим корисним и ефикасним леком. Амјодарон може да изазове поремећаје функције штитасте жлезде, замућење рожњаче, тамну пребојеност коже, опадање косе, фотосензибилизацију, тремор, ноћне море, периферну неуропатију, плућну фиброзу и оштећење јетре. Најновије анализа указује да на свака четири болесника који се лече амјодароном један више је са додатним озбиљним нежељеним дејством попут брадикардије, хипотензије, муке или флебитиса а на сваких 14 лечених један више је са додатним поремећајима штитасте жлезде, хепатотоксичношћу, плућном токсичношћу или брадикардијом.

Акутна хепатотоксичност је у данашње време једна од највећих проблема фармаковигиланце и водећи узрок прекида терапије леком из безбедоносних разлога. Познато је да у клиничкој пракси амјодарон може да проузрокује нежељене ефекте на јетру, који се у неким случајевима испољавају и као права хепатотоксична реакција. Хепатички поремећаји изазвани амјодароном су најчешће асимптоматски и детектују се кроз повећање јетрених ензима и других биохемијских параметара крви. Међутим, код неких болесника ови поремећаји су праћени и значајним клиничким симптомима и појавом озбиљних обољења као што су хепатитис, цироза или холестаза. У најтежој

форми, описани су фатални исходи због хепатотоксичности изазване амјодароном. У целини узев, клиничка испољавања хепатотоксичности амјодарона су варијабилна и то по учесталости, клиничким ентитетима, временском обрасцу јављања, патоанатомским карактеристикама и крајњим исходима као и одговором организма на укидање или наставак примене овог лека. Последишно, многи аспекти хепатотоксичности амјодарона нису довољно познати, посебно молекуларни механизам и интеракције са другим хепатотоксичним чиниоцима односно факторима који ово нежељено дејство могу да предиспонирају.

Неколико студија је доказало повезаност токсичних ефеката амјодарона и активности супероксид дизмутаза (SOD), важног ензима одбране од оксидативног стреса, као нпр. код индукције плућне фиброзе или оштећења појединих ћелијских линија. С друге стране, амјодарон није мењао активност SOD у еритроцитима узорак крви у студији серије малог броја болесника. Разлике у опсервираним ефектима амјодарона могле би добрим делом да потичу од различите ткивне и/или целуларне дистрибуције појединачних форми овог ензима у ткивима. Наиме, супероксид дизмутаза се јавља у три форме, које су детерминисане са три различита гена: солубилна (SOD1), митохондријална (SOD2) и екстрацелуларна (SOD3). Селективно дејство амјодарона на поједине изоформе није довољно испитано те се за сада не може искључити. Имајући у виду чињенице о ткивној и субцелуларној локализацији амјодарона, претпоставка да се токсични целуларни ефекти амјодарона остварују примарно или већим делом путем митохондријалне форме, SOD2, чини се врло вероватном.

Додатни фактори би такође могли утицати на дејство амјодарона на SOD, а један од њих је и генетски полиморфизам. Генетске варијанте постоје код сва три SOD ензима, а у појединим случајевима показано је да оне имају значајне токсиколошке аспекте. Генетска мутација SOD2 која на позицији 16 пептидног ланца узрокује замену валина и аланина, је значајно чешће удружена са појавом хепатотоксичности узроковане медикаментима.

Сходно наведеном, испитивање утицаја генетског полиморфизма SOD2, самостално и удружено са другим потенцијалним факторима ризика који се могу установити у клиничким условима на појаву хепатотоксичности удруженој са употребом амјодарона је теоријски утемељено. Резултати таквог истраживања, подпупрети епидемиолошким

подацима, имају практични значај на пољу превенције нежељених дејстава лекова у клиничкој пракси.

Резултати овог истраживања указују да кардиолошки пацијенти хоспитализовани на Клиници за кардиологију представљају популацију пацијената коју одликују многе карактеристике које су у суштини фактори ризика за лезију јетре, посебно лекови, поједине социо-демографске карактеристике и коморбидитети код лечених болесника, при чему је утицај амјодарона, посебно његове парентералне формулације, значајан, доминантан у односу на друге лекове и независан од других чинилаца. Такође, добијани резултати показују да је хепатотоксичност удружена са употребом амјодарона много чешће повезана са Wild type Val/Val (T/T) SOD2 немутираним генотипом, док је варијантни алел Ала/Ала (CC) и/или Ала/Вал (CT) SOD2 препознат као протективни чинилац за ДИЛИ узрокован амјодароном у популацији пацијената лечених у Клиници за кардиологију КЦ Крагујевац.

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

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „*Medline*“, „*PubMed*“, „*Scopus*“, „*SCIndex*“, „*Google Scholar*“ и „*KoBSON*“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*cardiovascular diseases*“, „*amiodarone*“, „*tertiary care centers*“, „*liver diseases*“, „*risk factors*“, „*chemical and drug induced liver injury*“, „*biomarkers*“, „*superoxide-dismutase*“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Јована Јовановића под називом „Клиничка и генетска анализа хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих пацијената“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Јован Јовановић је рођен 19.01.1987. године у Београду, општина Савски венац, Република Србија. Основну школу и Прву нишку гимназију „Стеван Сремац“ природно-математички смер, завршио као носилац дипломе „Вук Караџић“. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу је уписао школске 2006/2007. године (основне студије медицине, доктор медицине), а на истом је дипломирао 19.07.2012. (време студирања 5 година и девет месеци) године у Крагујевцу, као најбољи дипломац генерације са просечном оценом 9,71. Након дипломирања обавио је приправнички лекарски стаж и положио стручни испит за доктора медицине. Докторске академске студије уписао је школске 2012/2013. године на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина, а усмени докторски испит је положио 01.10.2014. године. У априлу 2015. године пријавио је докторску тезу под називом: „Клиничка и генетска анализа хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих пацијената“. Специјализацију из области медицине, Интерна медицина уписао је 20.01.2015. године и тренутно похађа пету годину специјализације. Почев од 01.08.2017. године запослен у сталном радном односу, као лекар на специјализацији у Клиници за кардиологију КЦ Крагујевац.

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

Кандидат је објавио један рад у целини на енглеском језику, као први аутор, из теме и са резултатима који су саставни део докторске дисертације у часопису на SCI листи и четири рада у целини на енглеском језику као аутор и коаутор, објављених у часопису на SCI листи. Тиме је кандидат у потпуности испунио услов за одбрану завршене докторске дисертације.

1. **Jovanović J**, Milovanović D, Sazdanović P, Sazdanović M, Radovanovic M, Novkovic Lj, Zdravković V, Zdravković N, Simić I, Ruzić Zecević D, Janković S. Factors profile for liver damage in cardiac inpatients. *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi: 10.2298/VSP180702171J.

2. Jeremić , Kocić S, Vulović M, Sazdanović M, Sazdanović P, Jovanović B, **Jovanović J**, Milanović Z, Đonović N, Simović A, Parezanović Ilić K, Maliković A, Toševski J, Živković- Mačužić I. Anthropometric study of the facial index in population of Central Serbia. Arch Biol Sci. 2013;65(3):1163-8.
3. Sazdanović M, Mitrović S, Živanović-Mačužić I, Jeremić D, Tanasković I, Milosavljević Z, Maliković A, Ognjanović N, Sazdanović P, Jovanović B, **Jovanović J**, Todorović M, Toševski J. Sexual dimorphism of medium-sized neurons with spines in human nucleus accumbens. Arch Biol Sci. 2013;65(3):1149-55.
4. Ognjanović N, Jeremić D, Živanović-Mačužić I, Sazdanović M, Sazdanović P, Tanasković I, **Jovanović J**, Popović R, Vojinović R, Milošević B, Milosavljević M, Stojadinović D, Toševski J, Vulović M. MDSC angiography of anatomical variation of the coeliac trunk and superior mesenteric artery. Arch Biol Sci. 2014;66(1):233-40.
5. **Jovanović J**, Jeremić D, Jovanović B, Vulović M, Sazdanović P, Sazdanović M, Ognjanović N, Stojadinović D, Jeremić K, Marković N, Živanović-Mačužić I. Nasal morphological characteristics of serbian population. Arch Biol Sci. 2014;66(1):227-32.

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

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Докторска дисертација кандидата др Јована Јовановића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе студије, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Написана је на 128 страна и има 76 табела и 79 слика. Поглавље Литература садржи 182 цитиране библиографске јединице из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о анатомији, етиопатогенези, клиничкој слици и дијагнози оштећења јетре узрокованог леком, о фармакодинамици, фармакокинетици и фармакогенетици амјодарона, биомаркерима хепатоцелуларног и холестатског оштећења, генетском полиморфизму

супероксид дизмутазе, као и клиничкој, патоанатомској и лабораторијској презентацији амјодароном узрокованог оштећења јетре.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао да испита улогу амјодарона на појаву новонастале хепатотоксичности, као и да одреди прогностички значај додатних, до сада недовољно испитаних фактора ризика и утицај генетског полиморфизма супероксид дизмутазе на настанак хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих кардиолошких болесника без претходне лезије јетре.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и истоветни су наведеним и одобреним приликом пријаве дисертације. Све технике коришћене у студији су детаљно описане.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документаовани сликама (укупно 74) и табелама (укупно 75). Показано је да:

1. Кардиолошки пацијенти хоспитализовани на Клиници за кардиологију представљају популацију пацијената коју одликују многе карактеристике које су у суштини фактори ризика за лезију јетре, посебно лекови, поједине социо-демографске карактеристике и коморбидитети код лечених болесника, при чему је утицај амјодарона значајан, доминантан у односу на друге лекове и независтан од других чинилаца.
2. Конзумирање алкохола нередовно или у малим количинама пре хоспитализације представљало је најзначајнији независни фактор ризика за хепатотоксичност код испитаника лечених на кардиолошком одељењу КС Крагујевац.
3. Статистички значајно већи број пацијената су били пушачи у групи случај у односу на њима мечоване контроле, што указује да је пушење препознато као статистички значајан фактор ризика за лезију јетре.
4. Велики број пацијената који су учествовали у нашем истраживању имали су и гојазност и ултразвучно верификовану масну јетру, што је указивало на постојање неалкохолне масне болести јетре, која није проузрокована конзумирањем алкохола већ је чврсто повезана са прекомерном телесном тежином.
5. Врста и тежина примарног кардиоваскуларног обољења као што је коронарна болест, аритмија апсолута или постојање коморбидитета, повећава ризик за

оштећење јетре, углавном удружено са осталим присутним факторима ризика на Клиници за кардиологију.

6. Пацијенти са великим бројем коморбидитета, што је процењено ССИ скором, су имали значајно већи ризик за оштећење јетре, независно од других фактора ризика.
7. Наше истраживање је показало да су три лека, амјодарон, еноксапарин и аторвастатин показали чврсту повезаност са новонасталим, акутним оштећењем јетре.
8. Резултати нашег истраживања показују да је примена парентералне формулације амјодарона представљала примарни ризик за лезију јетре.
9. Метформин је у нашем истраживању показао независно и протективно дејство на јетру.
10. Процена узрочности лека за оштећење јетре у групи случај коришћењем CIOMS/RUCAM скоринг система је додатно потврдила налазе.
11. У популацији пацијената лечених на кардиолошком одељењу КС Крагујевац, Србија забележена хепатотоксичност удружена са употребом амјодарона много је чешће повезана са Wild type Val/Val (T/T) SOD2 немутираним генотипом, док је варијантни алел Ала/Ала (CC) и/или Ала/Вал (CT) SOD2 препознат као протективни чинилац за DILI узрокован амјодароном.
12. На основу ROC криве сензитивности и специфичности, конструисане на основу вредности ОТС-а и жучних киселина испитаника могуће је диференцирати тип оштећења јетре (хепатоцелуларно, холестатско, мешовито оштећење).

У поглављу „Дискусија“ детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања и упоређивани са литературним подацима из исте области. Добијени резултати су дискутовани у контексту сличних, различитих и конфликтних података о утицају фактора ризика на настанак хепатотоксичности узроковане амјодароном. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитиране су 182 библиографске јединице из научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Јована Јовановића под називном „Клничка и генетска анализа

хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих пацијената“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања може се закључити да кардиолошки пацијенти представљају популацију која је врло склона развоју оштећења јетре, јер они имају бројне карактеристике које су, у основи, фактори ризика за лезију јетре. Главни фактори који су повезани са акутним оштећењем јетре код пацијената хоспитализованих на кардиолошком одељењу у институцијама терцијарне здравствене заштите су конституционалне карактеристике и навике пацијента (повремени унос алкохола, гојазност, СС1 скор) и лекови (амјодарон, еноксапарин, аторвастатин) за које се зна да имају хепатотоксични потенцијал, док се показало да метформин има независно и хепатопротективно дејство. Врста и тежина примарног кардиоваскуларног обољења или постојање коморбидитета повећава ризик за оштећење јетре, углавном удружено са осталим факторима ризика са којима су заједнички деловали. Ова студија је показала значајну повезаност између SOD2 Val16Ala генотипа и амјодароном индуковане хепатотоксичности у поулацији српских пацијената. Генотип који је добијен као предиспонирајући за хепатотоксичност био је TT (Val/Val). Такође, утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у медијанама укупног билирубина испитиваних група (класичан маркер холестатског оштећења јетре) и у медијанама ALT–а (класичан маркер хепатоцелуларног оштећења) а највеће средње вредности поменутих маркера и медијана су забележене код испитаника са Wild type Val/Val(T/T) генотипом за SOD2, из чега проистиче још једна потврда да је Wild type Val/Val(T/T) генотипом за SOD2 фактор ризика за хепатотоксичност а да су варијантни алели протективни фактор за нашу испитивану популацију.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Ова сазнања ће створити теоријску основу за даље практичне кораке у циљу елиминисања фактора ризика, редукције инциденције болести, смањења морбидитета и морталитета а самим тим и трошкова лечења који представљају значајно оптерећење за

здравствени систем. С обзиром да су подаци у доступној литератури за дату популацију болесника оскудни и често контроверзни, резултати овог истраживања дају оригиналан и важан допринос у области расветљавања механизма и значаја хепатотоксичности удружене са употребом амјодарона код хоспитализованих кардиолошких болесника.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часописима индексираним на SCI листи (категорија M20).

1. **Jovanović J**, Milovanović D, Sazdanović P, Sazdanović M, Radovanovic M, Novkovic Lj, Zdravković V, Zdravković N, Simić I, Ruzić Zecević D, Janković S. Factors profile for liver damage in cardiac inpatients. *Vojnosanit Pregl.* 2018; doi: 10.2298/VSP180702171J.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Јована Јовановића под називом „Клиничка и генетска анализа хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих пацијената“, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Јована Јовановића, под менторством проф. др Драгана Миловановића, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању утицаја и улоге амјодарона у патогенези оштећења јетре код хоспитализованих кардиолошких пацијената.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Клиничка и генетска анализа хепатотоксичности узроковане амјодароном код хоспитализованих пацијената“**, кандидата др Јована Јовановића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

Проф. др Владимир Милорадовић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник



Handwritten signature of Vladimir Miloradović in blue ink, written over a horizontal line.

Проф. др Наташа Ђорђевић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан



Handwritten signature of Nataša Đorđević in blue ink, written over a horizontal line.

Проф. др Биљана Радовановић Динић, ванредни професор Медицинског факултета
Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан



Handwritten signature of Biljana Radovanović Đinić in blue ink, written over a horizontal line.

Крагујевцу, 19.03.2019. године