

НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Медицински факултет

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију 17.6.2015. године, Наставно-научно веће Медицинског факултета у Новом Саду</p> <p>2. Састав комисије са назнаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>1. Проф. др Нада Константинодис Звање и назив установе у којој је изабрана за звање: редовни професор, Медицински факултет Нови Сад. Ужа научна област: педијатрија, хематологија и онкологија. Датум избора у звање: 2012. године. Установа у којој је запослена: Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине; Медицински факултет Нови Сад, Катедра за педијатрију.</p> <p>2. проф. др Драган Катанић Звање и назив установе у којој је изабран за звање: ванредни професор, Медицински факултет Нови Сад. Ужа научна област: педијатрија, ендокринологија. Датум избора у звање: 2006. године. Установа у којој је запослен: Институт за здравствену заштиту деце и омладине Војводине; Медицински факултет Нови Сад, Катедра за педијатрију.</p> <p>3. проф. др Мира Поповић Звање и назив установе у којој је изабрана за звање: редовни професор, Природно-математички факултет Нови Сад, Департман за хемију. Ужа научна област: општа хемија, биохемија. Датум избора у звање: 2000. године. Установа у којој је запослена: Природно-математички факултет Нови Сад, Департман за хемију.</p>

II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме: Јела, Младен, Тошић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава: 28.05.1977. године, Нови Сад, Р.Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив Медицински факултет у Новом Саду, Докторске академске студије клиничке медицине, Медицински факултет у Новом Саду, доктор медицине</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторски студија 2007, Докторске академске студије клиничке медицине, Медицински факултет у Новом Саду</p> <p>5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране: /</p>
<p>6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука: /</p>
III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: “Фармакокинетика метотрексата код деце”
IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ: Навести кратак садржај са назнаком броја страна, поглавља, слика, шема, графика и сл. Дисертација има 7 поглавља: увод, циљеви и хипотезе, материјал и методологија, резултати, дискусија, закључци и литература. Обухвата 196 стране, 99 литературна цитата, 96 табела, 44 графика и 4 слике.
V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:
<p>1. Формулација назива тезе (наслово) Наслов теме докторске дисертације ”Фармакокинетика метотрексата код деце”, јасно је формулисан и коректно и у потпуности приказује садржај рада.</p> <p>2. Увод Увод се састоји од 13 поглавља у којима су систематично изнета досадашња сазнања о метотрексату. Почетни део обухвата историјат, хемијску структуру и особине метотрексата, механизам деловања и фармакокинетичку метотрексата описану кроз подељена поглавља о ресорпцији, дистрибуцији, елиминацији, метаболизму и екскрецији. Приказани су најновији ставови о терапији високим дозама метотрексата са освртом на фармакогенетику и</p>

резистенцију. Детаљно су изнета сазнања о токсичности терапије метотрексатом и могућности и значају терапијског праћења лека. На крају је дат осврт на болести које се лече високим дозама метотрексата - акутна леукемија и нон-хочкин лимфом, као и детаљан приказ примењене терапије према протоколима у случају ових болести у педијатријској популацији.

3. Циљеви истраживања

Циљеви истраживања су прецизно дефинисани, у складу са постављеним проблемом истраживања и омогућавају доношење конкретних закључака. Конципирани су тако да обезбеде одговоре на кључна питања везана за предмет истраживања.

4. Очекивани резултати (хипотезе)

Хипотезе од којих се у истраживању полази прецизно су представљене и базиране су на досадашњим искуствима и подацима из литературе. На основу хипотеза јасно је да ће се овим истраживањем добити информације о фармакокинетици метотрексата код деце лечене високим дозама метотрексата у нашој средини: серумске концентрације метотрексата одређене у два дозна ранга (2 и 5 g/m^2), израчунати прецизни фармакокинетички параметри коришћењем двокомпартманског модела (клиренс метотрексата, полувреме елиминације метотрексата, волумен централног компартмана и константе трансфера), присуство и степен испољених клиничких и лабораторијских токсичности током терапије високим дозама метотрексата.

5. Материјал и методологија рада

Поглавље садржи детаљан опис када, где и како је спроведено истраживање и који су били критеријуми за укључивање у студију. Истраживање је спроведено као ретроспективно–проспективна студија на Институту за здравствену заштиту деце и омладине Војводине, у Служби за хематологију и онкологију. Прегледно и темељно је приказана методологија кроз две целине: испитаници и дизајн истраживања. Обухваћена су 42 педијатријска пацијента са дијагнозама акутне леукемије и нон-хочкин лимфома, лечена високим дозама метотрексата. Одређени су јасни услови за укључивање пацијената у истраживање. Истраживање је обухватило 113 циклуса терапије метотрексатом (1–4 циклуса по пацијенту) са 386 измерених серумских концентрација метотрексата. Подаци о пацијентима прикупљани су прегледом медицинске документације. Описан је прецизан начин и правила узорковања крви за одређивање концентрације метотрексата. У дизајну истраживања је прецизно дат постепен опис спроведених анализа за сваку од шест појединачних студија: Карактеристике испитаника, Концентрације метотрексата, Клиренс метотрексата, Фармакокинетички параметри метотрексата, Клинички знакови токсичности метотрексата, Лабораторијски знакови токсичности метотрексата. Формиране су три групе пацијената које су се разликовале по примењеној дози метотрексата и по присуству или одсуству продужене елиминације метотрексата. Формиране групе су међусобно поређене у циљу испитивања утицаја примењене дозе

метотрексата и присуства продужене елиминације метотрексата на посматране параметре. Разлике међу групама анализирани су анализом варијансе и коваријансе. За израчунавање фармакокинетичких параметра метотрексата коришћен је математички модел једнокомпартманских и двокомпартманских система за постинфузију. Употребљена је метода најмањих квадрата за прилагођавање фармакокинетичке криве експерименталним подацима. Према измереним вредностима фармакокинетичких параметара одређен је оптимални фармакокинетички модел. За степеновање клиничких и лабораторијских знакова токсичности метотрексата коришћен је скор систем - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, U.S. Department of health and human services, National Institute of Health, National Cancer Institute.

Коришћени материјал и методе за испитивање су одговарајући, примењене су савремене методе истраживања које су јасно формулисане, у складу са постављеним циљевима и задацима.

6. Резултати

Резултати истраживања су прегледно приказани табеларно и графички, јасно демонстрирајући текстуална објашњења. Приказани су разумљиво и на начин који одговара природи података, а ради лакше разумљивости представљени су кроз шест целина пратећи дизајн истраживања као шест појединачних студија: Карактеристике испитаника, Концентрације метотрексата, Клиренс метотрексата, Фармакокинетички параметри метотрексата, Клинички знакови токсичности метотрексата, Лабораторијски знакови токсичности метотрексата. Поглавље је изведено систематично уз труд да се велика количина података покаже на што концизнији начин који омогућава лакшу анализу и свеобухватно осликава истраживану проблематику.

7. Дискусија

Поглавље дискусија је подељено у шест целина, у складу са резултатима у оквиру шест спроведених студија. Добијени резултати истраживања су критички и јасно тумачени и анализирани и упоређени са другим истраживањима ове или сличне проблематике. Сва представљена образложења су у складу са савременим научним сазнањима. Написана је у складу са постављеним циљевима истраживања, јасна, свеобухватна, аргументована и на високом научном нивоу.

8. Закључак

Закључци су јасни и прецизни и темеље се на резултатима добијених истраживањем и адекватној методологији.

9. Литература

Литература је приказана прегледно, садржи релевантне референце и обухвата све сегменте истраживања. Литературни подаци су актуелни и адекватно повезани са предметом истраживања. Цитирана је у складу са Ванкуверским

VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ

Таксативно навести називе радова, где и када су објављени. Прво навести најмање један рад објављен или прихваћен за објављивање у часопису са ISI листе односно са листе министарства надлежног за науку када су у питању друштвено-хуманистичке науке или радове који могу заменити овај услов до 01.јануара 2012. године. У случају радова прихваћених за објављивање, таксативно навести називе радова, где и када ће бити објављени и приложити потврду о томе.

M21

1. Popović J, Spasić D, Tošić J, Kolarović J, Malti R, Mitić I, Pilipović S. Fractional model for pharmacokinetics of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia. Commun Nonlinear Sci Numer Simulat 2015;22:451-71.

M23

2. Milankov O, Savić R, Tošić J. Case report: Hair depigmentation and dermatitis – an unexpected presentation of cystic fibrosis. BJMG 2013;16(2):81-4.

M51

3. Стокић Е, Маринков Ј. Прегледни чланак: Лечење ниских вредности ХДЛ холестерола у редукцији кардиоваскуларног ризика. Мед Прегл 2007;60(3-4):145-50. MEDLINE PMID: 17853726.

M64

4. Комазец Ј, Велисављевић-Филиповић Г, Радуновић-Гојковић Т, Маринков Ј. Неки хематолошки проблеми недоношчета са интраутерином ретардацијом раста (ИУГР). XXI Симпозијум секције за перинаталну медицину Српског лекарског друштва са међународним учешћем; 2006. децембар 1-2; Београд, Србија; Зборник радова; п.82. (In Serbian).
5. Маринков Ј, Баришић Н, Шрек А, Ковач М, Виславски М, Ристовски Љ, Миланков О. Хиповитаминоски рахитис, приказ случаја. 11. Конгрес о исхрани са међународним учешћем; 2008. октобар 15-18; Београд, Србија; Изводи радова; п.124.
6. Миланков О, Шрек А, Маринков Ј. Анемија још увек здравствени проблем деце узраста од 1 – 24 месеца. 11. Конгрес о исхрани са међународним учешћем; 2008 октобар 15-18; Београд, Србија; Изводи радова; п.114.
7. Миланков О, Шрек А, Маринков Ј. Исхрана важан фактор у настанку сидеропенијске анемије. 11. Конгрес о исхрани са међународним учешћем; 2008 октобар 15-18; Београд, Србија; Изводи радова; п.119.

8. Маринков Ј, Богдановић Б, Савић Р, Срећковић М, Тркуља С, Божидар М. Стање здравља деце у кампу „Дани пријатељства“ у периоду 27.07.-03.08.2008. 41. Педијатријски дани Србије са међународним учешћем; 2008. септембар 25 – 27; Ниш, Србија; Зборник радова; п. 86.
9. Савић Р, Богдановић Б, Маринков Ј, Срећковић М, Станковић И, Зечић В, Милетић В, Тркуља С, Божидар М. Стање здравља деце у кампу „Школа пријатељства“ у периоду 12.07.-27.07.2008. 41. Педијатријски дани Србије са међународним учешћем; 2008. септембар 25 – 27; Ниш, Србија; Зборник радова; п. 85.

VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА

У закључку су сажето изнете најважније чињенице до којих се дошло истраживањем. Закључци истраживања су:

Концентрације метотрексата

1. Одређивање серумске концентрације метотрексата важно је за праћење токсичних ефеката метотрексата
2. Примењена доза метотрексата утицала је на ниво серумске концентрације метотрексата.
3. Није показан утицај испитиваних демографских карактеристика (узраст, телесна површина и пол) на концентрације метотрексата.
4. Утврђен је утицај лактат дехидрогеназе на концентрације метотрексата.

Клиренс метотрексата

1. Медијана клиренса целокупне групе испитаника је била 8,32 l/h. Медијана клиренса за групу са примењеном дозом метотрексата од 2 g/m² без продужене елиминације била је 8,13 l/h, за групу са примењеном дозом метотрексата од 5 g/m² без продужене елиминације 8,7 l/h и за групу са дозом од 5 g/m² са продуженом елиминацијом метотрексата 6,8 l/h.
2. Није показан утицај примењене дозе метотрексата на клиренс метотрексата.
3. Није утврђен утицај демографских карактеристика испитаника на клиренс метотрексата.
4. На клиренс метотрексата показан је утицај креатинина и лактат дехидрогеназе.

Фармакокинетика метотрексата

1. Користећи једнокомпартамански фармакокинетички модел, одређено је (аритметичке средине): полувреме елиминације лека $t_{0,5} = 4,40$ h, константа елиминације $k_{10} = 0,1$ и волумен дистрибуције $V_d = 43,30$ л.
2. Користећи двокомпартамански фармакокинетички модел, одређена су (аритметичке средине): полувремена елиминације $t_{0,5\ 1} = 2,41$ х и $t_{0,5\ 2} = 7,98$ х, параметри експоненцијалних чланова решења математичког модела $X = 39,07$ и $Y = 3,49$, $\lambda_1 = 0,2944$ и $\lambda_2 = 0,0988$, константе трансфера $k_{10} = 0,1931$, $k_{12} = 0,0246$ и $k_{21} = 0,1143$ и волумен централног компартмана $V_1 = 33,23$ л.

3. Двокомпартмански модел боље одговара фармакокинетици метотрексата од једнокомпартманског модела.
4. Није показан утицај дозе метотрексата на фармакокинетичке параметре.
5. Показана је повезаност демографских карактеристика и појединих фармакокинетичких параметара: телесне масе и волумена централног компартмана (V_1), телесне висине и константи трансфера (k_{10} и k_{12}), телесне површине и константе трансфера (k_{12}) и волумена централног компартмана (V_1), узраста и константе трансфера (k_{12}). Ниједна од посматраних константи није била повезана са полом.

Клинички знаци токсичности метотрексата

1. Већина испољених токсичности била је умереног степена (< 3 степена).
2. Најзаступљенији клинички знак токсичности био је орални мукозитис.
3. Примењена доза метотрексата је утицала на степен испољавања оралног мукозитиса и дијареје.
4. Концентрације метотрексата су утицале на степен испољавања оралног мукозитиса и дијареје.
5. Показана је повезаност узраста и степена инфекције и дијареје и повезаност телесне површине и степена инфекције. Пол није показао повезаност ни са једним клиничким нежељеним ефектом метотрексата.

Лабораторијски знаци токсичности метотрексата

1. Већина испољених токсичности била је умереног степена (< 3 степена).
2. Најзаступљенији лабораторијски токсични ефекти метотрексата били су леукопенија и анемија.
3. Примењена доза метотрексата је утицала на степен анемије, тромбоцитопеније, пораста AST и ALP.
4. Концентрације метотрексата су утицале на степен леукопеније и пораста АСТ.
6. Показана је повезаност узраста са порастом нивоа АСТ и повезаност телесне површине са порастом нивоа укупног билирубина. Пол није показао повезаност ни са једним клиничким нежељеним ефектом метотрексата.

VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА

Целокупан приказ дисертације је прегледан, јасан, систематичан и у складу са темом дисертације. Резултати истраживања приказани су прегледно и јасно. Тумачење резултата засновано је на принципима научног и логичког размишљања, свеобухватно, аргументовано у складу са савременим научним сазнањима. Закључци су адекватни, научно оправдани и логично произилазе из резултата рада.

Комисија даје позитивну оцену за начин приказа и тумачења резултата истраживања.

IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:

<p>Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:</p>
<p>1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме</p> <p>Дисертација је написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме.</p>
<p>2. Да ли дисертација садржи све битне елементе</p> <p>Дисертација садржи све битне елементе научног рада.</p>
<p>3. По чему је дисертација оригиналан допринос науци</p> <p>Дисертација „Фармакокинетика метотрексата код деце“ по својој свеобухватности, добијеним резултатима и изнетим закључцима представља оригинални допринос науци. Иако је актуелност теме показана преко објављених студија спроведених у свету последњих година, ова дисертација представља прво истраживање са овом темом спроведено у нашој средини. На овај начин омогућено је поређење досадашњих резултата о фармакокинезици метотрексата са резултатима других истраживача (постигнуте концентрације, фармакокинетички параметри и токсичности током терапије високим дозама метотрексата). Резултати имају практичан и клинички значај јер одређивањем присуства и степена клиничких и лабораторијских токсичности током терапије метотрексатом може се сагледати значај праћења смерница за одређивање концентрације метотрексата и благовремене интервенције у циљу смањења серумских нивоа метотрексата који прелазе дозвољене границе. Такође, одређен је оптимални фармакокинетички модел (двокомпартмански систем за постинфузију) према измереним вредностима фармакокинетичких параметара, који може представљати основ за даља истраживања о индивидуализацији терапије у циљу оптимизације лечења и смањења негативних ефеката на најмањи могући ниво.</p>
<p>4. Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања</p> <p>Комисија није уочила формалне и суштинске недостатке у дисертацији.</p>
<p>X ПРЕДЛОГ:</p> <p>На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:</p>
<p>Комисија предлаже да се докторска дисертација прихвати, а кандидату одобри одбрана.</p>

датум: 3.8.2015. године

НАВЕСТИ ИМЕ И ЗВАЊЕ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ
ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. проф. др Нада Константиnidис
2. проф. др Драган Катанић
3. проф. др Мира Поповић

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.

ИЗВЕШТАЈ СЕ ПОДНОСИ У 10 ПРИМЕРАКА

(два извештаја са оригиналним потписима)

**КАНДИДАТ ЈЕ ОБАВЕЗАН ДА ДОСТАВИ ИЗВЕШТАЈ И У ЕЛЕКТОРНСКОЈ
ФОРМИ**

У PDF формату на ЦД-у

НАПОМЕНА: Уз извештаје студенти морају да предају и попуњен образац бр. 7 у два примерка и на ЦД-у у PDF формату