

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

Презиме, име једног родитеља и име	Симић - Пашалић /Андрија/ Катарина
Датум и место рођења	18. јануар 1965. Горњи Милановац
Основне студије	
Универзитет	Универзитет у Београду
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	медицина
Звање	доктор медицине
Година уписа	1984.
Година завршетка	1990.
Просечна оцена	8.58

Мастер студије, магистарске студије

Универзитет	/
Факултет	/
Студијски програм	/
Звање	/
Година уписа	/
Година завршетка	/
Просечна оцена	/
Научна област	/
Наслов завршног рада	/

Докторске студије

Универзитет	Универзитет у Нишу
Факултет	Медицински факултет
Студијски програм	клиничка медицина
Година уписа	2009.
Остварен број ЕСПБ бодова	180
Просечна оцена	9.07

НАСЛОВ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Наслов теме докторске дисертације	Ефикасност и безбедност примене високих доза алфакалцидола у лечењу активног Реуматоидног артритиса
Име и презиме ментора, звање	Јелена Војиновић, редовни професор
Број и датум добијања сагласности за тему докторске дисертације	8/19-01-003/15-013 од 22.маја 2015.

ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Број страна	130
Број поглавља	8
Број слика (шема, графикона)	64
Број табела	36
Број прилога	/

**ПРИКАЗ НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КАНДИДАТА
који садрже резултате истраживања у оквиру докторске дисертације**

Р. бр.	Аутор-и, наслов, часопис, година, број волумена, странице	Категорија
1	Katarina Simić Pašalić, Katarina Gošić, Anđela Gavrilović, Jelena Vojinović. Additional impact on muscle function when treating active rheumatoid arthritis patients with high alphacalcidol doses. <i>Vojnosanitetski preglad</i> 2016 (in press) <i>Кратак опис садржине (до 100 речи)</i> У раду је анализиран утицај примене три различите дозе алфакалцидола или преднизона у лечењу активног реуматоидног артритиса, на снагу, координацију и функцију мишића код 67 болесника. У проспективном тромесечном истраживању, праћене су мишићне карактеристике са 4 валидирана теста, а резултати тестирања, постигнути на почетку и на крају лечења су међусобно упоређени, као и међу различитим терапијским групама. Праћени су и метаболички параметри од значаја за функцију мишића, као и безбедност. Резултати су показали побољшање свих параметара мишићне функције код болесника лечених алфакалцидолом, статистички значајно код лечених дозама од 2mcg и 3mcg, уз повећање серумског нивоа 25(OH)D3, а снижење паратхормона.	M23
2	K. Simić Pašalić and ESTHER Study Group. Efficacy and safety of once monthly ibandronate treatment in patients with low bone mineral density - ESTHER study, 24 months follow up. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 2012; 140 (11-12): 724-729.	M23
3	Damjanov N, Radunovic G, Prodanovic S, Vukovic V, Milic V, Simic Pasalic K , Jablanovic D, Seric S, Milutinovic S, Gavrilov N. Construct validity and reliability of ultrasound disease activity score in assessing joint inflammation in RA: comparison with DAS -28. <i>Rheumatology Oxford</i> 2012; 51(1):120-9.	M22
4	K.Simić Pašalić. Savremeni dijagnostički pristup u Osteoporozi. <i>Balneoclimatologia</i> 2014; 38 (2):183-191.	M53
5	Vujasinović-Stupar N, Petrović-Rackov LJ, Prodanović N, Mijalilović M, Grujić Z, Buković S, Novković S, Pašalić-Simić K , Petrović V, Vukašinović D, Peruničić G. Efikasnost i sigurnost lečenja bolesnika sa smanjenom koštanom mineralnom gustom jednomesečnom dozom ibandronata-studija ESTHER. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 2010; 138(1-2): 56-61.	M23
6	К. Симић-Пашалић , Н Дамјанов. Витамин Д и аналози витамина Д у первенцији падова и прелома, У: Витамин Д и аналози, за здраве кости, за здрав живот. Actavis Trading Ltd Beograd : 2009; 71-77 (ISBN 978-86-907677-1-7)	M45

ИСПУЊЕНОСТ УСЛОВА ЗА ОДБРАНУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидат испуњава услове за оцену и одбрану докторске дисертације који су предвиђени Законом о високом образовању, Статутом Универзитета и Статутом Факултета.	ДА	НЕ
--	-----------	-----------

Образложење Катарина Симић-Пашалић је испунила све услове за одбрану докторске дисертације. Резултате својих досадашњих истраживања је објавила у већем броју научних радова публикованих у часописима са рецензијом (2 у M21, 5 у M22, 2 у M23, 7 у M53 и аутор је поглавља у монграфији од националног значаја). Први је аутор у раду у коме су описани резултати из докторске тезе објављеном у часопису категорије M23, цитираном на SCI листи.

ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кратак опис појединих делова дисертације (до 500 речи)
Докторска теза Прим. др Катарине Симић-Пашалић се састоји од 8 поглавља: увода, циља истраживања, радне хипотезе, материјала и метода у истраживању, резултата, дискусије, закључака и литературе. Увод докторске дисертације представља детаљан опис клиничке слике и последица реуматоидног артритиса (РА), уз најактуелнија сазнања о патогенези, коморбидитетима, циљевима и стратегијама лечења. Даље, у истом поглављу кандидат излаже детаљан преглед метаболизма и функција хормона Д код здравих и оболелих особа, са истицањем имуномодулаторног и антизапаљенског деловања, јер се тај ефекат тиче ужег подручја спроведеног истраживања. Изложена су и најактуелнија сазнања о синтетским аналозима хормона Д, резултатима предклиничких и клиничких студија њихове примене у различитим болестима. Као радну хипотезу кандидат је навео да је лечење активног РА алфакалцидолом (1αD3), на стандардној терапији, ефикасно и безбедно. У складу са хипотезом, постављено је 2 циља истраживања. Поглавље материјал и методе садржи детаљан опис методологије спроведеног истраживања. Кандидат наводи да је у проспективно, отворено, истраживање, одобрено од надлежних регулаторних тела, укључено 67 болесника из Института за реуматологију у Београду, са активним РА, насумично распоређених на лечење применом три различите високе дозе 1αD3 (1mcg, 2mcg, 3mcg) или преднизоним током три

месеца, а затим током девет месеци праћење уз примену $1mcg 1\alpha D3$. Болесници су дали писану сагласност за учешће у истраживању. Коришћене методе клиничке процене побољшања активности РА, функцијског стања, квалитета живота, мишићне функције, коштане масе и квалитета кости испитаника, лабораторијске методе процене метаболичког учинка и ефикасности лечења, као и праћења безбедности су детаљно описане, као и динамика њиховог извођења. Поглавље резултата је подељено на 8 подпоглавља. У првом подпоглављу су изложене демографске и клиничке карактеристике болесника, у коме се види да су групе потпуно упоредљиве. У другом подпоглављу су приказани резултати клиничке ефикасности различитих испитиваних терапијских режима на крају тромесечног периода активног лечења, у смислу побољшања активности РА, функцијског стања, менталног и физичког квалитета живота, умора, као и поређење поменитих постигнућа између група болесника на различитим терапијским режимима. На крају се наводи да је у свим групама значајно смањена активност РА, а код болесника лечених са $2mcg 1\alpha D3$, не мањег интензитета него код лечених преднизонам. Код болесника исте групе је добијено и значајно побољшање функцијског статуса, металног и физичког квалитета живота. У трећем подпоглављу су изложени резултати лабораторијских карактеристика од значаја за праћење процеса запаљења, матаболизам витамина Д и калцијума, липидни статус болесника, те резултати поређења промена поменутих карактеристика на крају периода активног лечења. Код болесника лечених са $2mcg 1\alpha D3$ је дошло до статистички значајног смањења вредности седиментације еритроцита и С-реактивног протеина, као и пораста серумског нивоа *HDL* фракције холестерола, снижења серумског паратхормона. У групи лечених преднизонам дошло је до статистички значајног снижења седиментације еритроцита, као и серумског нивоа $25(OH)D3$. У четвртном подпоглављу су изложени резултати промена тестова мишићне функције током периода активног лечења, при чему је у групама лечених $1\alpha D3 2mcg$ и $3mcg$, дошло до статистички значајног побољшања већине тестова мишићне снаге и функције. У петом подпоглављу су приказани резултати кретања серумских нивоа инфламаторних цитокина током периода активног лечења, у групи лечених са $2mcg 1\alpha D3$ је дошло до значајног снижења серумског интерлеукина 6. У шестом подпоглављу су приказани резултати мерења коштане масе и квалитета кости код испитаника у све четири групе, на почетку и након периода које укључује и период активног лечења и праћења. Код болесника лечених $1\alpha D3 2mcg$ и $3mcg$, током првог дела истраживања, дошло је до статистички значајног побољшања квалитета кости, а код болесника лечених у истом периоду преднизонам, до статистички значајног пада коштане масе на лумбалној кичми. У седмом подпоглављу су приказани резултати клиничког и лабораторијског праћења безбедности у истраживању. У групи лечених $2mcg$ и $3mcg 1\alpha D3$ је дошло до статистички значајног пораста дневне калциурије, при дози од $3mcg$ повремено изнад горње границе референтних вредности, које је у потпуности реверзибилно. У осмом подпоглављу су приказани резултати корелација лабораторијских и клиничких налаза. У поглављу дискусије добијени резултати су упоређивани са литературним подацима до данас спроведених истраживања антизапаљенског ефекта аналога хормона Д, као и других савремених терапија у РА, које се укључују уколико је болест активна, упркос стандардном лечењу. У поглављу закључци кандидат наводи 7 закључака који су у складу са постављеним циљевима. Кандидат закључује да је примена алфакалцидола у активном реуматоидном артритису ефикасна и безбедна, при чему је доза од $2mcg$ дневно, терапијски и безбедносно оптимална. У поглављу литература наведено је 182 цитата новијег датума, који су пратили наведену проблематику.

ВРЕДНОВАЊЕ РЕЗУЛТАТА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ниво остваривања постављених циљева из пријаве докторске дисертације (до 200 речи)

Применом проспективног клиничког и лабораторијског праћења у овом интервентном истраживању ефеката лечења РА алфакалцидолом или преднизонам, Др Симић-Пашалић је успела да објективно прикаже промене стања болести, функционалних способности и лабораторијских карактеристика испитаника. Применом студентовог т-теста, ANOVA теста и *post-hoc LSC* тестирањем промена разноврсних клиничких и лабораторијских параметара доказана је ефикасност, безбедност и неинфериорност испитиваних терапијских режима, у зависности од клиничког контекста. Према томе, постављени циљеви докторске дисертације су у потпуности доказани.

Вредновање значаја и научног доприноса резултата дисертације (до 200 речи)

Реуматоидни артритис је системска болест која ако се од свог почетка недовољно рано или недовољно агресивно лечи, води ка деструкцији синовијских зглобова, губитку њихове функције, слабљењу и скраћивању околних мишића, смањењу коштане масе регионално и системски, уз повећан ризик од обољевања, пре свега од кардиоваскуларних болести. Због присуства болова, укочености и ограничења, квалитет живота обелелих је у константном погоршању. Неуспех стандардне терапије која мења ток РА се дешава код око 25% оболелих. Клиничари су често принуђени да у стањима привремених погоршања ове болести укључују у лечење гликокортикоиде, чија дуготрајна примена изазива значајне нежељене догађаје, чак и при коришћењу ниских доза (мање од 7,5мг преднизона). У данашње време су у употреби

и многобројни биолошки лекови, који због цене или контраиндикација нису сваком оболелом на располагању. Антизапаљенски, имуномодулаторни капацитет алфакалцидола, истовремено са повољним утицајем на снагу и функцију мишића, те преградњу коштаног ткива, уз побољшање метаболичког миљеа серумских липида, витамина Д, паратхормона, представља ефикасну и безбедну алтернативу гликокортикоидима. Резултати ове докторске дисертације су актуелни и научно засновани и представљају теоријски и практични допринос за будућа истраживања ефикасаности и безбедности примене *1 α D3* у реуматолошким и аутоимунским болестима. Доза од *2mcg 1 α D3* се показала као оптимална према утицају на клиничке и лабораторијске показатеље запаљења, функцију мишића, квалитет живота оболелих.

Оцена самосталности научног рада кандидата (*до 100 речи*)

Кандидат, Прим. др Катарина Симић-Пашалић је током свог истраживања успешно самостално прикупила податке и применила клиничке вештине и методе, лабораторијска испитивања и статистичке методе анализе података. Резултати спроведеног истраживања су егзактни, методолошки коректни, што их осим актуелности чини битним за садашњу и будућу клиничку праксу.

ЗАКЉУЧАК (*до 100 речи*)

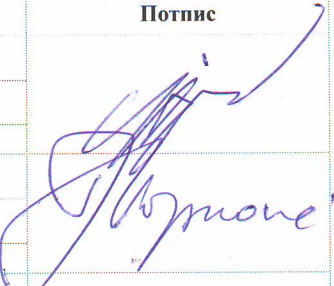
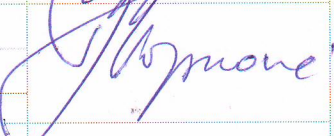
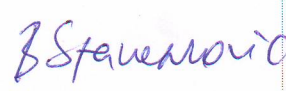
На основу свега напред наведеног, комисија у наведеном саставу, подноси позитиван извештај о оцени дисертације Прим. др Катарине Симић-Пашалић под насловом: „Ефикасност и безбедност примене високих доза алфакалцидола у лечењу активног Реуматоидног артритиса“ и сматра да кандидат може приступити одбрани исте. Зато комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета Универзитета у Нишу, да усвоји позитивну оцену овог рада и покрене поступак за његову јавну усмену одбрану.

КОМИСИЈА

Број одлуке ННВ о именовану Комисије

Датум именовања Комисије

4.мај 2016.год

Р. бр.	Име и презиме, звање		Потпис
1.	Проф. др Немања Дамјанов	председник	  
	медицина (Научна област)	Медицински факултет Београд (Установа у којој је запослен)	
2.	Проф. др Јелена Војиновић	ментор, члан	
	медицина (Научна област)	Медицински факултет Ниш (Установа у којој је запослен)	
3.	Доц. др Бојана Стаменковић	члан	
	медицина (Научна област)	Медицински факултет Ниш (Установа у којој је запослен)	

Датум и место:

...5.мај 2016.год.....