

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**КРАГУЈЕВАЦ**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

**ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ О ОЦЕНИ ЗАВРШЕНЕ**  
**ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

**1. ОДЛУКА НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА ФАКУЛТЕТА МЕДИЦИНСКИХ**  
**НАУКА УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 29.10.2014. године, одлуком број 01-11320/3-17 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената**“ кандидата дипл. фарм. Оливере Миловановић 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. **Доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан;
3. **Проф. др Јасмина Јовић Стошић**, ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у Београду, Катедра за ургентну, клиничку и аналитичку токсикологију и фармакологију Војномедицинске академије у Београду, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидата дипл. фарм. Оливере Миловановић 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 дипл. фарм. Оливере Миловановић под називом "Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената" представља прву популациону фармакокинетичку анализу 25-хидрокси витамина Д у популацији младих, здравих, одраслих испитаника из групе студената Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. Спроведена студија представља оригинално истраживање из области фармакокинетике, популационе фармакокинетике и експерименталне фармакологије. Значај спроведене докторске дисертације се огледа у дефинисању просечне вредности клиренса 25-хидрокси витамина Д у студентској популацији као и откривању и квантификацији фактора који значајно утичу на фармакокинетичку варијабилност 25-хидрокси витамина Д у испитиваној популацији.

Витамин Д иако је већ дуго година у жижи научног интересовања представља и даље сферу интереса услед великог броја ефеката које остварује у људском организму.

Епидемијске размере дефицијенције и инсуфицијенције витамина Д у различитим популацијама широм света јесу забрињавајућа чињеница услед постојања бројних литературних доказа који потврђују утицај недовољности витамина Д у етиопатогенези великог броја како акутних тако и хроничних обољења попут кардиоваскуларних, респираторних, аутоимунских или канцерогених обољења. Иако је тешко прецизно одредити проценат светске популације са дијагностикованом дефицијенцијом или инсуфицијенцијом витамина Д, услед постојања различитих лабораторијских критеријума за њихово дијагностиковање, тренутно доступни подаци указују да је код приближно 1 билиона људи регистрована хиповитаминоза Д а код 30-50% популације деце и одраслих постоји ризик од настајања хиповитаминоза Д. Висок проценат студентске популације са хиповитаминозом Д забележен је у различитим крајевима света.

Одређивање фактора који утичу на просечну популациону вредност клиренса у циљној популацији може бити од користи приликом израде препорука о суплементационим

дозама витамина Д у младој, одраслој здравој популацији тј. може утицати на безбедност и ефикасност примењене дозе витамина Д.

## **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“, „Embase“, „ScienceDirect“ и „Cochrane database of systematic reviews“ помоћу одговарајућих кључних речи „vitamin D“, „25-hydroxyvitamin D“, „1,25-dihydroxyvitamin D“, „pharmacokinetic“, „population pharmacokinetic“, утврђено је да до сада није спроведена свеобухватна студија са истим методолошким приступом у проучавању популационе фармакокинетице 25-хидрокси витамина Д код студената.

На основу наведеног, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата дипл. фарм. Оливере Миловановић, под називом „Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената“, представља резултат оригиналног научног рада на пољу идентификације средње популационе вредности клиренса 25-хидрокси витамина Д и идентификације и квантификације фактора који утичу на фармакокинетичку варијабилност у студентској популацији.

## **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

### **А. Лични подаци**

Оливера Миловановић, рођена је 09.08.1986. год. у Крагујевцу. Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу, одсек за фармацију, завршила је 2009. год. Након обављеног приправничког стажа положила је стручни испит у Министарству здравља Републике Србије 2011. год. Од децембра 2010. год. запослена је на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, у звању асистента за ужу научну област Клиничка фармација. Школске 2009/2010 год. уписала је докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер Клиничка и

експериментална фармакологија. Учесник је пројекта Министарства науке Републике Србије.

Кандидат је аутор или коаутор 10 научних радова објављених у целини у домаћим и интернационалним часописима, од којих су 5 прихваћени за публикавање у часописима са „SCI“ листе а 5 прихваћени за публикавање у међународним и домаћим часописима.

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

1. **Milovanovi O**, Milovanovic J, Djukic A, Matovic M, Tomic-Lucic A, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic S. Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in healthy, young adults. Int J Clin Pharm Th 2015; in press. doi 10.5414/cp202185. **(M23)**
2. **Milovanovi O**, Milovanovic J, Djukic A, Matovic M, Tomic-Lucic A, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic S. Variation in vitamin D plasma levels according to study load of biomedical students. Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research 2015; 72: in press. **(M23)**
3. Jankovic S, Aleksic D, Bahtijari Z, Jelic A, Klacar J, Kovacevic A, Mijailovic N, **Milovanovic O**, Petrovic A, Radovanovic A, Sovrljic M, Ruzic- Zecevic D. Risk factors for severe dental anxiety among students of a medical faculty. Vojnosanit Pregl 2014; 71 (1): 16-21. **(M23)**
4. Jakovljevic M, Mijailovic Z, Jovicic BP, Canovic P, Gajovic O, Jovanovic M, Petrovic D, **Milovanovic O**, Djordjevic N. Assessment of viral genotype impact to the cost-effectiveness and overall costs of care for PEG-interferon-2 $\alpha$  + ribavirine treated chronic hepatitis C patients. Hepat Mon 2013; 13(6):e6750. **(M23)**
5. Jakovljevic M, Djordjevic V, Markovic V, **Milovanovic O**, Rancic N, Cupara S. Cross-sectional survey on CAM awareness among health care professionals and students using CHBQ questionnaire in a Balkan country. Chin J Integr Med 2013; 19 (9): 650-655. **(M22)**

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

Наслов докторске дисертације одговара спроведеним истраживањима. Циљеви и методологија истраживања идентични су са одобреним у пријави тезе.

Докторска дисертација дипл. фарм. Оливере Миловановић „Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената“ садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Рад садржи 7 табела и 8 графика, док је у поглављу „Литература“ цитирано 235 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан и јасан начин изложио досадашња сазнања о фармакокинезици и физиолошким карактеристикама витамина Д. Кандидат је у дисертацији приказао хемијске особине два најзначајнија облика витамина Д као и њихове путеве синтезе у хуманом организму. Посебан осврт у овом делу је направљен на скелетне и ван скелетне ефекте витамина Д у организму према актуелним литературним подацима као и улога хиповитаминозе Д у етиологији бројних хроничних стања као што су кардиоваскуларна, малигна, аутоимунска и психичка обољења. Основни постулати популационе фармакокинетичке анализе су објашњени у уводном делу спроведеног истраживања.

У другом делу докторске дисертације, јасно су изложени циљеви и хипотезе истраживања обухваћени овом тезом. Примарни циљ истраживања је био одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара, клиренса и волумена дистрибуције, 25-хидрокси витамина Д у популацији младих, здравих испитаника у Србији, студената Факултета медицинских наука у Крагујевцу као и развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса витамина Д и откривање и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра- и интериндивидуалну варијабилност 25-хидрокси витамина Д у испитиваној популацији. Поред наведеног, докторска теза је имала за циљ утврђивање корелације серумске концентрације 25-хидрокси витамина Д, измерене у испитиваној популацији, са постигнутим успехом током дотадашњег студирања тј. са просечном оценом коју су студенти остварили, са степеном анксиозности, депресивности као и меморијским статусом код студената. Испитивање утицаја начина исхране и временске изложености

сунчевој светлости на настанак хипо- или хипервитаминозе у студентској популацији су представљали део циљева спроведеног истраживања.

Материјал и методологија рада су адекватно и прецизно формулисани и презентовани. Спроведено истраживање је студија типа серија случајева („case series“). Испитаници су били млади, здрави студенти Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујвцу. У овом делу су прецизно наведени укључујући и искључујући критеријуми на основу којих су студенти укључивани у студију. Детаљно је описана метода којом је вршено одређивање серумске концентрације 25-хидрокси витамина Д у испитиваној популацији. Наведени су биохемијски параметри који су одређивани у докторској тези. Кандидат је у овом поглављу прецизно и опширно описао све фазе извођења популационе фармакокинетичке анализе која је у вршена употребом популационог фармакокинетичког програма НОНМЕМ (верзија 5, ниво 1.1, дупла прецизност). Такође су исцрпно наведени и објашњени упитници који су употребљавани у истраживању а то су епидемиолошки упитник и упитници за процену анксиозности, депресивности, меморије, когниције и памћења. За статистичку обраду података коришћен је SPSS софтвер верзија 19.0, а ниво статистичке значајности је био постављен на  $p \leq 0,05$ .

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама и графиконима. Подаци су прикупљени од укупно 70 испитаника који су чинили испитивани сет и 16 испитаника који су чинили валидациони сет за популациону фармакокинетичку анализу. Резултати свих фаза популационе фармакокинетичке анализе, од изградње базног до коначног популационог модела клиренса 25-хидрокси витамина Д у студентској популацији, су приказани у овом делу докторске дисертације. Кандидат је такође описао и валидацију добијеног популационог модела 25-хидрокси витамина Д код студената која је вршена на валидационом сету испитаника. Опсервиране предиктивне грешке добијеног модела и њихови интервали поверења су прецизно табеларно представљењи. Резултати процене анксиозности, депресије и когниције као и корелација серумске концентрације витамина Д 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, тако што је појединачно образложен утицај испитиваних коваријанти на средњу, популациону

вредност клиренса 25-хидрокси витамина Д у студентској популацији. Описана су и потенцијална објашњења добијених резултата са аспекта до сада познатих чињеница у вези витамина Д. Коментари добијених резултата су јасни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата дипл. фарм. Оливере Миловановић, под називом „Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## **2.5. Научни резултати докторске дисертације**

Ова докторска дисертација је донела следеће научне резултате:

1. Клиренс 25-хидрокси витамина Д и његову фармакокинетичку варијабилност у студентској популацији значајно одређују два параметра: просечна доза витамина Д унета храном и серумски ниво фосфата.
2. Просечна доза витамина Д унета храном, иако је показала значајан ефекат на клиренс 25-хидрокси витамина Д, није показала статистички значајну корелацију са серумском концентрацијом 25-хидрокси витамина Д у испитиваној популацији.
3. Серумски ниво фосфата је, попут просечне дозе витамина Д унете храном, показао значајан утицај на величину клиренса у студентској популацији али није потврђена статистички значајна корелација са серумском концентрацијом 25-хидрокси витамина Д у испитиваној популацији.
4. Предиктивна перформанса добијеног ПФК модела је потврђена на валидационом сету података тј. контролној групи.
5. Добијени модел може се користити као основа за доношење препорука за кориговање дозног режима и дневне дозе витамина Д у клиничкој пракси код младих, одраслих особа који су компаративни са испитиваном студентском популацијом.
6. Одбачена је хипотеза о постојању корелације између серумске концентрације 25-хидрокси витамина Д и оствареног успеха учења у испитиваној студентској популацији.

7. Одбачена је хипотеза о постојању корелације између серумске концентрације 25-хидрокси витамина Д и анксиозности, депресије и когнитивног статуса у испитиваној студентској популацији.
8. Постојање статистички значајне разлике у серумској концентрације 25-хидрокси витамина Д испитаника који су конзумирали рибу и оних који нису, наводи на закључак да начин исхране може бити повезан са настанком хипо- или хипервитаминозе у студентској популацији.
9. Временски период изложености сунчевој светлости није био повезан са статусом 25-хидрокси витамина Д код испитаника.

## **2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси**

Резултати спроведеног истраживања могу у великој мери допринети безбеднијој и ефикаснијој примени витамина Д у младој, одраслој, здравој популацији. Просечан ниво серумске концентрације витамина Д у испитиваној популацији показује да је испитивана популација у Србији обухваћена пандемијским размером дефицијенције која је присутна и у другим земљама света што указује на неопходност развијања превентивних мера за спречавање настанка хиповитаминозе Д у младој, здравој популацији. Показани утицај просечне дневне дозе витамина Д унете храном и серумског нивоа фосфата на средњу, популациону вредност клиренса у студентској популацији указују на неопходност сагледавања наведених параметара приликом одређивања дозе суплементационе терапије у наведеној популацији. Још један значај спроведеног истраживања јесте показани утицај начина исхране на серумски ниво витамина Д тј. значај уноса рибе која је богата витамином Д у постизању жељене серумске концентрације витамина Д што указује на значај правилне исхране у превенцији настанка хиповитаминозе Д.



## **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати испитивања популационе фармакокинетице 25-хидрокси витамина Д код студената су публиковани као оригинално истраживање у 2 часописа од међународног значаја као и презентовани на једном националном скупу, а планирано је да остали резултати буду презентовани на научним и стручним скуповима у форми усмене или постер презентације.

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата дипл. фарм. Оливере Миловановић под називом „**Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената**“, оцењује да је истраживање у оквиру тезе утемељено на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација дипл. фарм. Оливере Миловановић, урађена под менторством доц. др Јасмине Миловановић, представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању популационе фармакокинетике 25-хидрокси витамина Д, тј. вредности клиренса витамина Д у испитиваној популацији и идентификацији фактора који утичу на величину клиренса.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторску дисертацију под називом „**Популациона фармакокинетика 25-хидрокси витамина Д код студената**“ кандидата дипл. фарм. Оливере Миловановић позитивно оцени и одобри њену јавну одбрану.

У Крагујевцу, 04.11.2014. године

### КОМИСИЈА

**Проф. др Слободан Јанковић**

редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, председник

---

**Доц. др Марина Костић**

доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу  
за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан

---

**Проф. др Јасмина Јовић Стошић**

ванредни професор Медицинског факултета ВМА Универзитета одбране у  
Београду, Катедра за ургентну, клиничку и аналитичку токсикологију и  
фармакологију Војномедицинске академије у Београду, члан

---