

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

**1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу**

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-98/1 од 27.01.2017. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Јелене Ђоковић, под називом:

**„Повезаност серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и густине костију код жена старијих од 35 година“**

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је Комисија у саставу:

1. **проф. др Александра Лучић-Томић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник
2. **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан
3. **доц. др Валентина Николић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
4. **проф. др Александар Ђукић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан
5. **доц. др Мирјана Веселиновић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу следећи:

**2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације**

Кандидат **Јелена Ђоковић**, испуњава све формалне услове предвиђене Законом о високом образовању, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за пријаву теме докторске дисертације.

## 2.1. Кратка биографија кандидата

**Јелена Ђоковић**, дипломирани инжењер фармације и козметике, рођена је 17.05.1985. године у Крагујевцу. Основну и средњу медицинску школу „Сестре Нинковић“ завршила у Крагујевцу 2004. године. Фармацеутски факултет Универзитета у Нишу уписала 2004. године и завршила 2010. године са просечном оценом 8,26 и стекла звање дипломирани инжењер фармације и козметике.

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 12.09.2013. године. Од 01. септембра 2016. године запослена је као наставник вештина на смеру Савремене технологије лекова на Фармацеутском факултету Универзитета у Нишу. Објавила један научни рад у међународном часопису као први аутор.

## 2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

**Наслов:** „ Повезаност серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и густине костију код жена старијих од 35 година „

**Предмет:** Одређивање средњих популационих вредности фармакокинетских параметара 25-хидрокси витамина D и квантификација свих фактора који у значајној мери утичу на његов клиренс, интра- и интериндивидуалну варијабилност код жена старијих од 35. године живота.

**Хипотезе:**

- Доза витамина D унета путем хране ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара (клиренс и волумен дистрибуције).
- Временски период изложености сунчевој светлости ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара.
- Серумски нивои калцијума и фосфата ће значајно утицати на вредности испитиваних фармакокинетичких параметара.
- Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D са густином костију (Т или Z скором) и годинама старости испитаница.
- Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и квалитета живота код жена старијих од 35 година.
- Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и депресивности код жена старијих од 35 година.
- Претпоставља се да постоји корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и страха код жена старијих од 35 година.

### 2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидату је објављен рад *in extenso* у часопису категорије M23 који се објављује на једном од водећих светских језика, у којем је кандидат први аутор:

**Djokovic J**, Milovanovic B, Milovanovic JR, Milovanovic O, Stojic I, Mrvic S, Kostic M, Stefanovic S, Jankovic SM . Translation of the Medical Fear Survey to Serbian: psychometric properties. *Hippokratia* 2016; 20(1): 44-49. **M23**

### 2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Хиповитаминоза (дефицијенција и/или инсуфицијенција) витамина D је данас широко присутна у свету у свим старосним популацијама, са већом преваленцом код жена, посебно код жена са остеопорозом и остеопенијом. Подаци из литературе показују да дефицијенција и инсуфицијенција овог витамина достиже пандемијске размере и да је присутна код око 1 милијарде људи. Основни узрочници настанка дефицијенције и инсуфицијенције витамина D јесу недовољно излагање сунчевој светлости и неадекватан нутритивни унос овог витамина. Такође, у бројним студијама је показано да поред наведених, постоји још многобројни фактора који утиче на присуство хиповитаминозе витамина D као што су: старост, индекс телесне масе, географско подручје становања, употреба крема за сунчање са заштитним фактором, недовољно обогаћивање намирница као и тип коже. Ниво витамина D у организму се одређује на основу мерења серумске концентрације његовог главног циркулишућег метаболита 25-хидрокси витамина D, чија концентрација зависи од укупне количине витамина D (унетог храног и ендогеног синтетисаног). Од 2005. године већина истраживача сматра да вредност серумске концентрације од 75 nmol/l (30 mg/l) представља доњу граничну, физиолошку вредност, док су за његов терапијски распон препоручене вредности од 75-125 nmol/l (30-50mg/l).

У многим студијама је показана позитивна корелација између серумске концентрације 25-хидрокси витамина D са минералном густином костију . Познато је да се максимална густина костију достиже око 25. године и током живота се постепено смањује. Код одрасле особе просечан губитак коштане масе износи око 0,5% током четири године, али се код жена по настанку менопаузе значајно увећава (два до три пута). Недостатак естрогена или рана менопауза код жена је значајан фактор који утиче на појаву чешћих прелома (44%) код жена у односу на мушкарце (25%). Такође, ризик од прелома је већи у старијем животном добу. Витамин D смањује инциденцу вертебралних фрактура код пацијената са остеопорозом. Мета анализа је показала да суплементација витамином D и калцијумом смањује релативни ризик за 18% када су у питању невертебралне фрактуре. Међутим, иако се редовно спроводи његова суплементација код жена са хиповитаминозом и смањеном густином костију (osteopenija и osteoporosa), дневна доза овог витамина није тачно дефинисана нити је индивидуализована према потребама сваке пацијенткиње.

Златним стандардом за дијагностиковање остеопеније и остеопорозе сматра се двоенергетска апсорпциометрија X зрака - DXA метода којом се одређује минерални садржај у костима као и њихова густина (BMD - Bone Mineral Density) изражена у  $g/cm^3$ . Овом методом се добијају и вредности два скорa: T скор који представља одступање измерених вредности BMD од нормалних просечних вредности за особу истог пола и конституције у 30-тим годинама живота изражено у стандардним девијацијама (SD) и Z скор који представља одступање измерених вредности BMD од нормалних просечних вредности за особу истог пола, конституције и старости изражене у SD. Према дефиницији Светске Здравствене Организације о остеопорози говоримо уколико су вредности T скорa мање од  $-2,5$  SD код пацијента, док вредности између  $-1,0$  SD и  $-2,5$  SD указују на смањену густину костију које су на нивоу остеопеније.

Остеопороза је хронично, прогресивно скелетно обољење које се карактерише смањеном коштаном масом уз присуство оштећене микроархитектуре костију. Услед смањене отпорности и повећања фрагилности костију код пацијената често долази до прелома костију, ткз. остеопоротичних фрактура које се јављају при случајном паду или подизању мањег терета. Примарна остеопороза обухвата јувенилну остеопорозу (најчешће непознатог узрока) и идиопатску која је значајно више заступљена. Ова последња обухвата постменопаузалну остеопорозу и старосну остеопорозу (после 65. године живота). Постменопаузална остеопороза настаје као последица недостатка женских полних хормона, пре свега естрогена што узрокује поремећај у коштаном ремоделовању који се одвија под утацајем паратиреоидног хормона, калцитонина, 1,25 дихидрокси витамина D и естрогена. У периоду менопаузе код жена услед недостатка естрогена долази до повећања остеокласне ресорпције и смањења остеобласне активности што доводи до пропадања доминантно трабекуларне кости, а касније и кортикалне кости. Данас остеопороза представља озбиљан социо-економски и здравствени проблем широм света чији се трошкови лечења и њених последица односно фрактура процењују на више милиона евра. У Европи око 22 милиона жена старости 50-84 године има остеопорозу; преваленца постменопаузалне остеопорозе у Америци износи 13-18%, док је у Србији забележена од 5,2%.

Како због хроничног тока остеопорозе и присуства сталног бола у костима тако и због фрактура које често настају, квалитет живота жена са смањеном густином костију је значајно мањи; само једна трећина особа које су имале остеопоротичну фрактуру достигне претходни квалитет живота. Повећању учесталости за настанак фрактура значајно доприноси присуство страха, анксиозности и депресије код пацијената. Поред тога, резултати истраживања су показали да витамин D може бити значајан и за когнитивне функције код човека (обзиром да се његов рецептор налази и у мозгу) као и појаву депресивних симптома код пацијената. Данас је у свету развијено већи број упитника за мерење квалитета живота, како генеричких тако и специјализованих за пацијенте са остеопорозом. У Србији је валидиран специјализован упитник под називом Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QALEFFO-41) као и генерички

упитник Светске Здравствене Организације за процену квалитета живота WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life), односно његова скраћена верзија. За процену депресивних поремећаја код пацијенткиња користиће се Беков упитник за самопроцену депресивности BDI (The *Beck Depression Inventory*) (културолошки адаптирани за српски језик), док ће се за процена страха користити Упитник за процену страха од медицинских поступака MFS (Medical Fear Survey), такође валидиран у нашој земљи.

## 2.5. Значај и циљ истраживања

На основу добијених резултата претпоставља се да ће се добити средња, популациона вредност клиренса витамина D, дефинисати његов коначан популациони фармакокинетички модел уз идентификацију и квантификацију најзначајнијих фактора који одређују, као и вредности његове интер- и интраиндивидулане варијабилности у испитиваној популацији. Студија треба да покаже постојање/непостојање повезаности серумске концентрације 25-хидрокси витамина D са са густином костију, годинама старости испитаница, квалитетом живота, присуством страха и депресивности код жена старијих од 35. година.

### *Циљ студије*

Основни циљ истраживања је испитивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) 25-хидрокси витамина D у популацији жена старијих од 35 година, развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса витамина D и откривање и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и варијабилност 25-хидрокси витамина D.

У складу са основним циљем постављени су следећи задаци у истраживању:

1. Одређивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) 25-хидрокси витамина D у популацији жена старијих од 35 година које долазе на остеодезитометрију у Клинички центар Крагујевац.
2. Развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса витамина D и откривање и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и интра- и интериндивидуалну варијабилност 25-хидрокси витамина D у популацији жена старијих од 35 година које долазе на остеодезитометрију у Клинички центар Крагујевац.
3. Испитивање корелације серумских концентрација витамина D са вредностима густине костију (T или Z скор) и годинама старости у популацији жена старијих од 35 година.

4. Испитивање корелације серумских концентрација витамина D у популацији жена старијих од 35 година са њиховим квалитетом живота, степеном депресивности и присуством страха добијених употребом одговарајућих, валидираних упитника.

## **2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима**

Подаци из литературе показују да дефицијенција и инсуфицијенција овог витамина достиже пандемијске размере и да је присутна код око 1 милијарде људи. У многим студијама је показана позитивна корелација између серумске концентрације 25-хидокси витамина D са минералном густином костију. Познато је да се максимална густина костију достиже око 25. године и током живота се постепено смањује. Код одрасле особе просечан губитак коштане масе износи око 0,5% током четири године, али се код жена по настанку менопаузе значајно увећава (два до три пута).

С обзиром на претходно поменути значај и повезаност D витамина са густином костију код жена, посебно са остеопенијом и остеопорозом, јасни су разлози због чега се данас у свету и од нас рутински одређује концентрација 25-хидрокси витамина D код ове специфичне популације и спроводи његова суплементација. Доза витамина D коју треба унети суплементацијом треба да буде прилагођена индивидуалним потребама сваке пацијенткиње. Испитивање фактора који утичу фармакокинетику овог витамина у овој специфичној популацији, односно његове основне фармакокинетичке параметре као што су клиренс и волумен дистрибуције до сада није забележено у стручној литератури. Популациона фармакокинетичка анализа омогућава, да се употребом серумских концентрација витамина D добијених из рутинске клиничке праксе, идентификују али и квантификују најважнији фактори који утичу на фармакокинетику витамина D, са крајњим циљем да се прилагоди доза коју је потребно унети суплементацијом према индивидуалним потребама сваке пацијенткиње.

## **2.7. Методе истраживања**

### **2.7.1. Врста студије**

Истраживање ће бити спроведено као проспективна студија пресека. За спровођење ове студије добијено је одобрење Етичког комитета Клиничког центра у Крагујевцу.

### **2.7.2. Популација која се истражује**

Популација испитаника се састоји од жена старости од 35. до 75. године живота које долазе на остеодезитометријски преглед у Центру за остеодезитометрију на Интерној клиници, Клиничког центра у Крагујевцу. Испитивана популација биће подељена у три подгрупе на основу два основна критеријума:

- према вредности измерене густине костију и T (или Z) скору добијених DXA методом: густина костију односно T (или Z) скор у оквиру физиолошких вредности (T скор већи од  $-1$  SD или Z скор већи  $-2,5$  SD), остеопенија (T скор у распону од  $-1$  до  $-2,5$  SD) и остеопороза (T скор мањи од  $-2,5$  SD).

- према годинама живота, односно времену настајања менопаузе: жене у пременопаузи (од 35. године до менопаузе), жене у пери и/или постменопаузи (од менопаузе до 65. године живота) и старије жене (од 65. до 75. године живота). Испитанице ће бити укључене у студију на основу добровољног пристанка, њиховим упознавањем са студијом усменим и писменим путем, као и потписивањем формулара за Информативни пристанак испитаника. Такође, испитанице ће током месец дана (време потребно за достизање равнотежног стања серумске концентрације 25-хидрокси витамина D) уредно водити Дневник исхране где ће се свакодневно уносити податке о врсти и количини уношења намирница, као и податке везане за просечно излагање сунчевој светлости у току месец дана (изражаван у часовима или минутима у току дана). На основу ових података би се рачунала доза витамина D која је унета у организам путем хране као и део дозе витамина D створен путем UVB зрачења (уз бележење о временским приликама: сунчан или облачан дан од стране истраживача). За испитанице које уносе витамин D3 кроз суплементацију биће забележена дневна доза овог витамина из медицинске документације и сабрана са претходно поменутих.

### **2.7.3. Узорковање**

Испитанице које ће бити укључене у студију мораће да испуњавају следеће критеријуме: да не мењају уобичајене навике у исхрани најмање током 6 месеци, да се не придржавају неких дијетских режима, да не користе самоиницијативно витаминску суплементацију (осим прописане од стране специјалисте реуматолога) као и да добровољно прихватају учешће у студији.

Искључујући критеријуми су: труднице, дојиље, жене које имају секундарну остеопорозу (присуство следећих обољења: инфламаторних (реуматоидни артритис, системски лупус еритематодус, Кронова болест, улцерозни колитис), хипогонадизам, ендокринопатије (Кушингов синдром, хипертиреодизам, примарни хиперпаратиреодизам, хиперпролактинемија, акромегалија, дијабетес мелитус), малапсорпција, пернициозна анемија, целијачна болест, гастректомија, хематолошка (мултипли мијелом, мијелопролифераторна обољења), Паџетова болест и други малигнитети костију као и хронична употреба следећих лекова: кортикостероиди, традиционални антиепилептици, хипогликемици (тиазолидиндиони), селективни блокатори преузимања серотонина, тироксин, инхибитори ароматазе, тамоксифен, гонадотропин рилизинг хормон, хемотерапија, имуносупресиви (циклоспорин, такролимус, метотрексат), литијум, хепарин инхибитори протонске пумпе, антациди који садрже алумнијум), жене које узимају активни облик витамина D (1,25 дихидрокси витамин D или алфа D3), дијететски режим

исхране, акутно или хронично присуство бубрежних или обољења јетре и самоиницијативно прекидање учешћа у студији.

У протоколу истраживања је планирано да се првог дана обаве: разговор са испитаницама о истраживању и потписивање Информисаног пристанка, мерење густине костију DXA методом (бележење вредности густине костију, T и Z скорa), бележење антропометријских мерења (телесна тежина, висина, обим струка и обим бокова), спровођење посебно дизајнираног упитника за истраживање (бележење следећих података од испитаница: године старости, да ли имају редовни менструални циклус, време протекло од последње менструације, породична анамнеза о остеопорози, да ли су имале фрактуре, место и број, просечно дневно конзумирање алкохола, цигарета и кафе (мање или више од три), просечна дневна физичка активност, лекове које узимају и њихова доза, присуство коморбидитета), упитника за процену депресије, страха и квалитета живота као и спровођење обуке испитаница за вођење Дневника исхране. 28. дана испитивања је предвиђено наште узимање узорака крви од испитаница за: мерење концентрације 25-хидрокси витамина D (HPLC и имунохемијском методом), биохемијске анализе (комплетна крвна слика, серумски калцијум, фосфати, магнезијум, калијум, натријум, гликемија, уреа, креатинин, укупни протеини, албумини, липограм), специфичне анализе (инсулин, паратиреодни хормон, fT4, TSH, ТРОAb), анализа Дневника исхране.

Крв ће бити узета од стране стручног медицинског особља на Клиници за реуматологију (укупно 5 епрувета крви по испитаници: једна Lavender епрувета за комплетну крвну слику и четири Red епрувете: биохемијске анализе, хормонске анализе, паратиреоидни хормон и 25-хидрокси витамин D (подељено у две епрувете). Одређивање биохемијских параметара и имунохемијско одређивање концентрације 25-хидрокси витамина D ће се вршити у биохемијској лабораторији Клиничког центра у Крагујевцу, хормонске анализе у Центру за нуклерну медицину Клиничког центра у Крагујевцу, а одређивање серумске концентрације 25-хидрокси витамина D HPLC методом у Лабораторији за фармакокинетичку Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Сви подаци добијени од испитаница током извођења студије ће се користити само у научне сврхе и неће бити дате на увид и/или коришћење другима у циљу поштовања приватности испитаника.

#### **2.7.4. Варијабле које се мере у студији**

Независне варијабле:

Вредности густине костију (T или Z скорa добијених DXA методом), године испитаница (пременопауза, пери/постменопауза и старије жене), доза и дозни режим витамина D - који ће бити добијени анализирањем дневних obroка и изложености сунчевим зрацима током месец дана уз додатак просечне дневне дозе витамина D3 уколико се уноси суплементацијом. Садржај витамина D у obroцима у случају готових производа биће одређиван на основу декларацијских података о садржају витамина D у одређеној



количини производа, док ће садржај витамина D у другим намирницама коришћеним у исхрани бити прерачунат на основу табела USDA National Nutrient Database for Standard reference, Release 24; Vitamin D Content of Selected Foods per Common Measure. Изложеност сунчевим зрацима у трајању од 5 до 10 минута (при чему се излаже 25% укупне површине тела) ствара 3000 IU витамина D. Присуство велике облачности редукује UVB зрачење и синтезу витамина D за 99%.

Зависне варијабле:

- Серумска концентрација витамина D у испитиваној популацији - добијена имунохемијском и ХПЛЦ методом.
- Средња популациона вредност фармакокинетских параметара (клиренс и волумен дистрибуције) витамина D - добијена помоћу софтверског пакета NONMEM (Нелинеарно Комбиновање Мешовитих Ефеката).
- Квалитет живота – Упитници о квалитету живота Европске Фондације за Остеопорозу (QUALEFFO-41) и Светске Здравствене Организације (WHOOL-BREF), скраћене верзије.
- Депресивност – Беков упитник за самопроцену депресивности (BDI).
- Страх - Упитник за процену страха од медицинских поступака (MFS).

### 2.7.5 Снага студије и величина узорка

Одређивање узорка вршено је употребом компјутерског програма G power 3.1.2 при чему су дефинисани почетни параметри за снагу студије 80%, и вероватноћу грешке првог типа ( $\alpha$ ) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Средња вредност концентрације витамина D, на основу доступних литературних података, износила је 23,63 ng/ml са стандардном девијацијом (SD) од  $\pm 10,48$  ng/ml. На основу наведених параметара применом t-теста израчуната је величина узорка од 74 пацијенткиње. Обзиром да у студији постоје три подгрупе, израчуната величина узорка ће бити утрустручена, односно најмање 222 пацијенткиње ће бити укључене у истраживање.

### 2.7.6. Статистичка обрада података

Анализа прикупљених података биће вршена употребом софтверског програма NONMEM-а (верзија 7.3.0), једног од најшире коришћених програма за популациону фармакокинетчку анализу, који за основни статистички критеријум користи минималну објективне функције (МОФ) која се дефинише као негативни двоструки логаритам вероватноће података.

Процена средње, популационе вредности фармакокинетичких параметара у испитиваној популацији у првом кораку добиће се употребом наведеног софтвера и одговарајуће субрутинне уз коришћење податка из литературе из тзв. базног модела (без испитивања утицаја испитиваних фактора) као и величина њихове интер- и интраиндивидуалне варијабилности поменитих параметара. У следећем кораку вршиће се процес униваријатне селекције где се појединачно испитује утицај сваког фактора: телесне

масе, висине, старости испитаница, вредности Т скорa, укупне дневне дозе витамина D, вредности биохемијских параметара (нивоа калцијума, фосфора, натријума, калијума, магнезијума, урее, укупних протеина, албумина, липидног профила, комлетне крвне слике, креатинина, гликемије), хормонских анализа (инсулин, паратиреодни хормон, fT4, TSH, ТРОAb), животних навика (употреба алкохола, цигарета, кафе, физичка активност, дуготрајна имобилизација), утицај коришћених лекова и присуство коморбидитета уз придржавање статистичких критеријума за ову анализу (за појединачно испитивање сваког фактора потребна је статистички значајна разлика МОФ-а од 3.841 ( $\chi^2=3.841$ ,  $P<0.05$ ,  $df=1$ )). Затим се само они фактори који су показали статистичку значајност истовремено убацују градећи на тај начин пун модел. За добијање коначног модела врши се процес уназадне делеције сваког поједначаног фактора из пуног модела, уз употребу строжијих статистичких критеријума. (разлика МОФ-а већа од 6.6 ( $\chi^2=6.6$ ,  $P<0.01$ ,  $df=1$ ) како би се добила једначина коначног модела. То значи да ће се у форми математичке једначине добити величина утицаја оних фактора који значајно одређују и описују клиренс овог витамина у испитиваној популацији, као и квантификација тих фактора, уз проверу инетр- и интра-индивидуалне варијабилности.

За процену предиктивних перформанси и валидности добијеног фармакокинетичког модела испитиваног витамина користиће се интерна валидација употребом bootstrapping анализе уз израчунавање средње вредности фармакокинетичких параметара, стандардне девијације (SD), стандардне грешке и 95% интервала поверења за сваки испитивани параметар и обе испитиване варијабилности.

У статистичкој обради података, континуалне варијабле ће бити презентоване као средња вредност  $\pm$  стандардна девијација (SD) у тексту и табелама, а категоријске као пропорција испитаника са одређеним исходом. За поређење средњих вредности континуалних варијабли користиће се Студентов *t*-тест за мале независне узорке, односно алтернативним непараметријским тестом уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу Колмогоров-Смирнов теста.

За утврђивање постојања корелације измерених концентрација витамина D са вредностима густине костију (Т скором), годинама старости, нивоом депресије, страха и квалитетом живота код испитаница вршиће се методом линеарне регресионе анализе и утврђивањем коефицијента корелације употребом Excel-а из Microsoft Office програмског пакета и програма SPSS верзија 18. Статистичка значајност у примењеним тестовима биће одређена вредношћу  $p<0.05$  као и 95% интервали поверења.

## **2.8. Очекивани резултати докторске дисертације**

Од добијених резултата у овој студији се очекује добијање средњих популационих вредности фармакокинетских параметара (клиренса и волумена дистрибуције) 25-хидрокси витамина D као и откривање и квантификација свих фактора који у значајној мери утичу на клиренс, интра- и интериндивидуалну варијабилност наведеног витамина код жена старијих од 35. године живота које рутински долазе на остеодезитометрију у

Клинички центар у Крагујевцу. Ова врста студије до сада није спровођена у нашој земљи. Као секундарни циљ студија треба да испита постојање/непостојање повезаности нивоа серумске концентрације 25- хидрокси витамина D са густином костију, годинама старости испитаница, квалитетом живота, присуством страха и депресивности код жена старијих од 35. година.

Добијањем одговарајуће фармакокинетске једначине ствара се могућност да се предвиди доза витамина D за сваку појединачну испитаницу у три различита, значајна животна периода жена, што би омогућило индивидуализацију дозног режима витамина D код ове популације жена у Србији, у виду суплементације.

## 2.9. Оквирни садржај дисертације

Студија ће обухватити најмање 222 жене старије од 35 година које долазе на остеодензитометрију у Клинички центар Крагујевац и које су потписале Информисани пристанак. Испитивана популација биће подељена у три подгрупе на основу два основна критеријума: према вредностима густине костију односно T или Z скорa добијеног DXA методом (физиолошка, остеопенија, остеопороза) и годинама живота, односно времену настајања менопаузе: жене у пременопаузи (од 35. године до менопаузе), жене у пери и/или постменопаузи (од менопаузе до 65. године живота) и старије жене (од 65. до 75. године живота). Измерене серумске концентрације 25-хидрокси витамина D, демографски, клинички, биохемијски, хормонски и медикаментозни подаци прикупљени из медицинске документације ће бити употребљени за развој популационог фармакокинетичких модела витамина D у испитиваној популацији. Употребом једног од најчешће коришћеног софтвера у свету за ову анализу–NONMEM подаци ће бити анализирани како би се одредиле средње популационе вредности клиренса и волумена дистрибуције витамина D, величине интер- и интраиндивидуалне варијабилности као и дефинисали фактори и одредила величина њиховог утицаја на поменуте фармакокинетичке параметре. Процена депресије, стаха и квалитета живота ће бити вршена употребом валидираних и културолошки адаптираних упитника.

## 3. Предлог ментора

Комисија за ментора ове докторске дисертације предлаже **проф. др Јасмина Миловановић**, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија. Проф. др Јасмина Миловановић испуњава услове за ментора докторских дисертација, у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

### 3.1. Компетентност ментора

1. Nikolic VN, Jankovic SM, Dimitrijevic ZM, Sokolovic MJ, Andric BR, Petrovic DS, Jevtovic-Stoimenov TM, Zivanovic S, **Milovanovic JR**. Population Pharmacokinetics of

- Bisoprolol in Hemodialysis Patients with Hypertension. *Pharmacology* 2016; 97 (3-4): 134-137.
2. Velickovic-Radovanovic RM, Jankovic SM, **Milovanovic JR**, Catic-Djordjevic A, Spasic A A, Stefanovic NZ, Dzodic PLj, Smelcerovic A A, Cvetkovic TP . Variability of mycophenolic acid elimination in the renal transplant recipients - population pharmacokinetic approach. *Renal Failure* 2015; 37 (4): 652-658.
  3. Milovanovic O, **Milovanovic JR**, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of 25-hydroxyvitamin D in healthy young adults. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015; 53(1): 1-8.
  4. Milovanovic O, **Milovanovic JR**, Djukic A, Matovic M, Lucic AT, Glumbic N, Radovanovic A, Jankovic SM. Variation in vitamin D plasma levels according to study load of biomedical students. *Acta Pol Pharm.* 2015;72(1): 213-15.
  5. Nikolic VN, Jevtovic-Stoimenov T, Velickovic-Radovanović R, Ilic S, Deljanin-Ilic M, Marinkovic D, Apostolović S, Stanojevic D, Zivanovic S, Stefanovic N, Pesic S, Zecevic DR, **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of bisoprolol in patients with chronic heart failure. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(4): 859-65.
  6. Nikolic VN, Jankovic SM, Velickovic-Radovanović R, Apostolović S, Stanojevic D, Zivanovic S, Stefanovic N, Pesic S, Jevtovic-Stoimenov T, Djuric J, Markovic V, **Milovanovic JR**. Population pharmacokinetics of carvedilol in patients with congestive heart failure. *J Pharm Sci.* 2013; 102(8): 2851-8.
  7. **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Population pharmacokinetic of antiepileptic drugs in different populations. *Cent Eur J Med.* 2013; 8 (4): 383-391.
  8. **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Factors influencing carbamazepine pharmacokinetics in children and adults: population pharmacokinetic analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; 49(7): 428-36.
  9. **Milovanovic JR**, Jankovic SM. Population pharmacokinetics of lamotrigine in patients with epilepsy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47(12): 752-60.

#### 4. Научна област дисертације

Медицина. Ужа научна област: Фармакологија и токсикологија

#### 5. Научна област чланова комисије

1. проф. др Александра Томић Лучић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник.
2. проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, члан.

3. доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.
4. проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.
5. доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

### **Закључак и предлог комисије**

На основу увида у резултате досадашње научно-истраживачке активности и публиковане радове Јелене Ђоковић, комисија закључује да кандидат испуњава све услове да приступи изради докторске дисертације.

Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна. Ради се о оригиналном научном делу које има за циљ испитивање средњих, популационих вредности фармакокинетичких параметара (клиренса и волумена дистрибуције) 25-хидрокси витамина D у популацији жена старијих од 35 година, развијање популационог фармакокинетичког модела клиренса витамина D и откривање и квантификација фактора који у значајној мери утичу на клиренс и варијабилност 25-хидрокси витамина D.

Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Јелене Ђоковић, под називом „Повезаност серумске концентрације 25-хидрокси витамина D и густине костију код жена старијих од 35 година“ и одобри њену израду.

## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. проф. др Александра Лучић-Томић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник.
- 

2. проф. др Слободан Јанковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија и токсикологија; Клиничка фармација, члан.
- 

3. доц. др Валентина Николић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан.
- 

4. проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.
- 

5. доц. др Мирјана Веселиновић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.
- 

У Крагујевцу, 13.02.2017. године