

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Наставног-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-5586/3-13 од 03.06.2015. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **др Јована Јовановића**, под називом:

**“КЛИНИЧКА И ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА ХЕПАТОТОКСИЧНОСТИ
УЗРОКОВАНЕ АМЈОДАРОНОМ КОД ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА”**

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

- 1. Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
- 2. Проф. др Александар Нагорни**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
- 3. Проф. др Владимир Милорадовић**, ванредни професор 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

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **др Јован Јовановић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Биографија кандидата

Др Јован Јовановић рођен је 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“. Уписао Факултет медицинских наука 2006/2007. године, а дипломирао 19.07.2012. године у Крагујевцу, са просечном оценом 9,71. Докторске академске студије уписао школске 2012/2013. године на Факултету медицинских наука у Крагујевцу изборно подручје Клиничка и експериментална интерна медицина. Положио усмени докторски испит 01.10.2014. године. Обавезан лекарски стаж у трајању од 6 месеци обавио у Клиничком центру у Крагујевцу и положио стручни испит за доктора медицине. Специјализацију из гране медицине „Интерна медицина“ похађа у Клиничком центру Крагујевац од 20.01.2015 године. Говори енглески и француски језик, познаје рад на рачунару.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске дисертације

Наслов: КЛИНИЧКА И ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА ХЕПАТОТОКСИЧНОСТИ УЗРОКОВАНЕ АМЈОДАРОНОМ КОД ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА.

Предмет: Утврђиваће се утицај генетског полиморфизма супероксид дизмутазе 2 (SOD2) на појаву хепатотоксичности, прогностички значаја додатних, до сада недовољно испитаних фактора ризика за настанак хепатотоксичности, као и одређивање општих и специфичних епидемиолошких параметара морбидитета за амјодароном индуковану хепатотоксичност код болесника са кардиоваскуларним болестима лечених у болници, без претходне лезије јетре, а који примају амјодарон.

Хипотезе:

1. генетска мутација SOD2 која на позицији 16 пептидног ланца узрокује замену валина и аланина, је значајно чешће удружена са појавом хепатотоксичности код болесника са кардиоваскуларним болестима лечених у болници, без претходне лезије јетре, а који примају амјодарон;
2. присуство срчане слабости тешког степена представља значајнији предиспонирајући фактор за појаву хепатотоксичности него присуство других хепатотоксичних ризика код болесника са кардиоваскуларним болестима лечених у болници, без претходне лезије јетре, а који примају амјодарон;
3. преваленца асимптоматских и клинички манифестних облика лезије јетре код болесника са кардиоваскуларним болестима лечених у болници без претходне хепатичке лезије и који примају амјодарон је виша од 30% што ову субпопулацију болесника сврстава у високоризичну категорију за појаву хепатотоксичности.

2.3. Подобност кандидата

Др Јован Јовановић је публикувао већи број радова у целости у међународним и домаћим часописима од чега је у једном, објављеном на иностраном језику у часопису категорије M23, први аутор, од којих је релевантан:

1. Jovanović J, Jeremić D, Jovanović B, Vulović M, Sazdanović P, Sazdanović M, Ognjanović N, Stojadinović D, Jeremić J, Marković M, Živanović-Mačuzić I. Nasal morphological characteristics of serbian population. Archives of Biological Sciences 2014; 66(1): 227-232. M23, 3 бода.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

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. 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.

Имајући у виду епидемиолошке карактеристике, постоји интерес за детаљнијим увидом у опште и специфичне параметре морбидитета и морталитета амјодароном индуковане лезије јетре. Наиме, процена преваленце оштећења јетре је врло широка, у распону од 2.2-50%, што је сазнање које је, само по себи а без увида у друге придружене факторе, од малог значаја за лекаре практичаре. С друге стране, познавање инциденце у специфичним субпопулацијама болесника, као што су хоспитализовани болесници, је од посебног интереса, а о томе, за сада нема довољно валидних података. Други, мање познати чиниоци или разлике у методолошком приступу, могу бити од пресудног значаја за детекцију овог нежељеног дејства амјодарона. Улога предиспонирајућих чиниоца за настанак амјодароном индуковане хепатотоксичности је такође недовољно јасна попут старости, пола, нутритивног статуса, придружених кардиолошких и других болести, тежине основног обољења и коморбидитета, лекова и других сличних чиниоца. То је један од разлога да тачна магнитуда ризика од оштећења јетре амјодароном скоро потпуно непозната што захтева даље студије циљаног дизајна укључујући и фармакоепидемиолошке методе.

Поједини аспекти патогенезе, а посебно молекуларних механизма, у развоју хепатотоксичности амјодарона су непознати. Амјодарон се акумулира у ткивима и ћелијама, оштећујући фосфолипидне мембране, лизозиме и митохондрије. Идиосинкразија, хиперсензитивност, токсичност на ексципијенс (код интравенске формулације) и исхемија због пропратне кардиоваскуларне депресије су неки од претпостављених, али значајем и ближим сигналним путевима, недовољно расветљених механизма токсичности. Познато је да амјодарон може да блокира фосфолипазу А, ензим важан за метабилизам фосфолипидних мембрана, али је утицај на друге сигналне молекуле слабо познат. Зна се да амјодарон повећава синтезу водоник пероксида (H_2O_2) што доводи до стања оксидативног стреса као што је нпр. липидна пероксидација. Дакле, утицај на ензиме који синтетишу прооксидативне или антиоксидативне ендogene супстанце су један од могућих и још увек недовољно расветљених механизма.

2.5. Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Значај истраживања

Овим истраживањем ће се створити теоријска основа за даље практичне кораке у циљу елиминисања фактора ризика, редуције 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, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални допринос у области расветљавања механизма и значаја хепатотоксичности удружене са употребом амјодарона код хоспитализованих болесника

Циљеви истраживања:

1. анализа утицаја генетског полиморфизма супероксид дизмутазе 2 (SOD2) на појаву хепатотоксичности код болесника са кардиоваскуларним болестима лечених у болници, без претходне лезије јетре а који примају амјодарон;
2. одређивање прогностичког значаја додатних, до сада недовољно испитаних фактора ризика за настанак хепатотоксичности код болесника са кардиоваскуларним болестима лечених у болници, без претходне лезије јетре, а који примају амјодарон;
3. одређивање општих и специфичних епидемиолошких параметара морбидитета за амјодароном индуковану хепатотоксичност код болесника са кардиоваскуларним болестима лечених у болници, без претходне лезије јетре, а који примају амјодарон.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Неколико студија је доказало повезаност токсичних ефеката амјодарона и активности супероксид дизмутазе (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 узорака 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. Тако је нпр. у једној студији откривено да су варијације SOD1 биле значајно повезане са ризиком од појаве хепатотоксичности антитуберкулотика. Слично, генетска мутација SOD2 која на позицији 16 пептидног ланца узрокује замену валина и аланина, је значајно чешће удружена са појавом хепатотоксичности узроковане лековима.

С друге стране, варијанта SOD3 ензима није утицала на фармаколошке особине три цитостатска лекова већ генетске мутације NAD(P)H дехидрогеназе, хинон 1 ензима. Према подацима из доступне литературе, утицај генетског полиморфизма SOD ензима на могућу токсичност амјодарона, укључујући и оштећење јетре, до сада није испитиван. Наиме, у поменутој студији у којој је указана веза SOD2 полиморфизма и хепатотоксичности лекова од свих испитаника само код 12% болесника узрок оштећења јетре су били кардиоваскуларни лекови, а ни код једног сам амјодароном.

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. Додатно, резултати таквог истраживања, подупрети епидемиолошким подацима, би имали практични значај на пољу превенције нежељених дејстава лекова у клиничкој пракси.

2.7. Методе истраживања

А) Врста студије

Истраживање ће се спровести у два дела од којих ће један бити проспективна контролисана студија, дизајнирана према кохорти болесника који има хепатотоксичност и примају амјодарон и други, који ће обухватити ретроспективно прикупљање података и последичну анализу са два опсервациона дизајна, студије типа „случај-контрола“ (појава хепатотоксичности) и кохортне студије (изложеност фактору ризика-амјодарону). Истраживање ће бити спроведено у Клиници за кардиологију Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу, према етичким принципима научно-истраживачког рада а по одобрењу надлежног Етичког одбора.

Б) Популација која се истражује

Студијска популација ће обухватити особе са кардиоваскуларним болестима лечене у Клиници за кардиологију Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу. На основу исхода тј. дијагнозе хепатотоксичности, као и примене амјодарона, болесници ће бити распоређивани у групе сходно студијском дизајну и то: „експериментална“ група (проспективна контролна студија), група „случај“ (ретроспективна студија „случај-контрола“), група „ризик“ (ретроспективна кохортна студија) и одговарајуће контролне групе.

В) Узорковање

В1. Проспективна контролисана студија

Укупна доступна популација ће бити болесници који се актуелно, у тренутку извођења студије, лече у хоспиталном одељењу Клинике за кардиологију Клиничког центра „Крагујевац“, у Крагујевцу, а који у тренутку хоспитализације немају симптоме и знакове акутне или хроничне лезије јетре. Током хоспитализације идентификоваће се болесници са појавом хепатотоксичности који примају амјодарон („експериментална група“) и њима ће бити придружени болесници који не примају амјодарон и немају хепатотоксичност („контролна група“).

За сваки одабрани случај, биће одабран по један контролни испитаник тако што ће бити одабране особе истог пола, унутар сличне старосне категорије (до две године млађи или старији) до броја предвиђеним прорачуном студијског узорка.

В2. Ретроспективна опсервациона студија

Укупна доступна популација биће сви болесници лечени од кардиоваскуларних обољења у поменутој установи, у периоду од 10 година, 2014-2005. Из доступне популације болесника, sukcesивно, ретроактивно, почев од најскоријег временског интервала биће укључени сви случајеви клинички манифестне хепатотоксичности, који задовољавају укључујуће а немају искључујуће критеријуме. За сваки одабрани случај, биће одабрана три контролна испитаника тако што ће, почев од дана када је код датог болесника у групи случаја идентификована хепатотоксичност, бити одабране особе истог пола, унутар сличне старосне категорије (до две године млађи или старији) sukcesивно, ретроспективно, а према укључујућим и искључујућим случајевима за контролну групу. Одабир болесника ће се вршити на описани начин до броја прорачунатог за укупни студијски узорак. Целокупна популација таквих болесника ће

чинити ретроспективну кохорту, унутар које ће се формирати две студије, једна са дизајном „случај контрола“ и друга, кохортна студија.

В3. Критеријуми за укључивање

Критеријуми за укључивање ће бити општи, за студије сва три дизајна (проспективни контролни, „случај контрола“ и „кохортна студија“) као и специфични за студијски дизајн. Општи критеријуми за укључивање у истраживање су да је болесник мушког или женског пола, старости од 18 до 75 година и да је болесник лечен у Клиници за кардиологију Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу.

Критеријуми за укључивање у „експерименталну групу“ проспективне студије су следећи: а) болесник са клинички значајном хепатотоксичношћу током боравка у болници а која је идентификована као било које од следећег: пораст ензима јетре за више од три пута од горње границе референтних вредности, тотални билирубин виши од два пута од горње границе референтних вредности и/или клинички манифестни симптоми акутног оштећења јетре; б) болесник који прима амјодарон.

Критеријуми за укључивање у групу „случај“ опсервационог дизајна: а) припадност одабраној, ретроспективној кохорти; б) болесник са клинички значајном хепатотоксичношћу током боравка у болници а која је идентификована као било које од следећег: пораст ензима јетре за више од три пута од горње границе референтних вредности, тотални билирубин виши од два пута од горње границе референтних вредности и/или клинички манифестни симптоми акутног оштећења јетре (бол испод десног ребарног лука, мука, гађење, повраћање, иктерус, хеморагични синдром, болови у абдомену, хепатомегалија).

Критеријуми за укључивање у групу „ризик“ опсервационог дизајна су: а) припадност одабраној, ретроспективној кохорти; б) болесник који прима амјодарон. Критеријуми за укључивање у контролне групе, укупно три (једна за проспективну контролну и две за ретроспективну кохорту), ће следити опште и специфичне критеријуме за дати дизајн са претходно описаним разликама у односу на „експерименталну“ групу (одсуство примене амјодарона и хепатотоксичности), групу „случаја“ (одсуство хепатотоксичности) и групу „ризик“ (одсуство примене амјодарона).

Критеријуми за неукључивање у студију су: а) болесници оба пола, млађи од 18 и старији од 75 година; б) болесници са дијагностикованим оштећењем јетре, акутног или хроничког карактера, стање после вирусног хепатитиса В, С, цироза јетре, Вилсонова болест, порфирија, алфа-1 антитрипсин дефицијенција, примарна билијарна цироза, примарни склерозирајући холангитис, наркоманија, на пријему; в) болесници са билијарном калкулозом, холециститисом, панкреатитисом; г) болесници са траумом абдомена; д) етилизам, алкохолни индекс $AST/ALT > 2$, на пријему; њ) болесници са високим вредностима AST, ALT, GGT, ALP, билирубин укупни, билирубин директни, ниске вредности тромбоцита, на пријему.

У узорцима крви болесника ће се накнадно одређивати концентрације додатних биомаркера хепатотоксичног оштећења, који се не одређују у условима рутинске клиничке праксе, али су неопходни у претклиничким и клиничким истраживањима која се тичу појава оштећења јетре лековима (DILI-Drug-Induced Liver Injury) (препоруке Европске агенције за лекове, www.ema.europa.eu). Сходно томе, из студије ће бити накнадно искључени болесници код којих је уставовљено следеће: а) одсуство потврде хепатоцелуларног и/или хепатобилијарног оштећења потврдним анализама биомаркера, за болеснике у „експерименталној“ групи; б) присуство хепатоцелуларног и/или

хепатобилијарног оштећења установљено потврдним анализама биомаркера, за болеснике у контролној групи.

Г) Варијабле које се мере у студији

Варијабле истраживања су класификоване у две групе: зависне и независне. У групи зависних и независних варијабли, одређена је по једна примарна варијабла и више секундарних варијабли. Дефинисане су, такође, и збуњујуће варијабле за које се зна да могу да модификују утицај амјодарона на примарни исход попут његове дозе или друга придружена кардиолошка и друга обољења.

Примарна зависна варијабла је присуство хепатотоксичности. Секундарне зависне варијабле су следеће: а) вредности хепатичких параметара, изражене као континурана нумеричка варијабла, у одговарајућим јединицама; б) морфолошке лезије јетре, изражена као бинарна, категоријална варијабла; в) клинички преглед: хепатомегалија, бол у пределу јетре; г) ултразвучни налаз који указује на акутну лезију јетре; д) налаз визуализационе дијагностике (СТ, MSCT, MRI) који указује на акутну лезију јетре; њ) налаз ERCP који указује на акутну лезију јетре; е) вредности других биохемијских параметара крви: протеини, глукоза, уреја, креатинин, триглицериди, холестерол, електролити и друго.

Примарне независне варијабле су: а) присуство Val16Ala полиморфизма (rs4880) SOD2, у проспективној, контролисаној студији; б) узимање амјодарона. Секундарне независне варијабле су следеће: а) кумулативна доза амјодарона, до индексног дана; б) начин примене амјодарона; в) дефинисана дневна доза амјодарона на 100 болесничких дана; г) време узимања лека, у односу на оброк; д) болест миокарда; њ) степен срчане инсуфицијенције изражено као ејекциона фракција; е) срчана фреквенца; ж) тип коронарне болести; з) врста аритмије; и) артеријска хипертензија; ј) болест перикарда; к) старост пацијента; л) пол; љ) респираторна инсуфицијенција; м) гојазност; н) нефротски синдром; њ) хипотермија; о) ниво образовања и социјални статус; п) занимање и радно место; р) дијететске навике болесника; с) поремећај ацидобазне равнотеже; т) пушење и напци са кофеином; њ) брзина перисталтике црева; у) хронична бубрежна инсуфицијенца; ф) дијететски суплементи, биљни препарати и други лекови у слободној продаји (ОТЦ).

Збуњујуће варијабле су следеће: а) лекови за које се зна да имају изражен хепатотоксични потенцијал (нпр. хиполипемизи, парацетамол, дантролен, сулфонамиди, валпроат, карбамазепин, нестероидни антиинфламаторни лекови, хлорпромазин, амоксицилин плус клавуланска киселина, сулфасалазин, флуклоксацилин, бетахистин, азатиоприм, хлорфенирамин, макролидни антибиотици, тетрациклини, метоклопрамид, антиепилептици и диклофенак; б) присуство обољења или стања за које се зна да је удружено са значајном хепатотоксичношћу (цироза јетре, портна хипертензија, масна дегенерација, карцином јетрених ћелија, конгениталне аномалије, цистицеркоза, апсцес); в) дијагностичко-терапијске процедуре за које се зна да могу узроковати лезију јетре (ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија; аспирациона биопсија јетре); г) унос алкохола и психоактивних супстанци; д) тровање, узимање печурки које изазивају некрозу хепатоцита (нпр. зелена пупавка); њ) изложеност хепатотоксинима радне средине.

Д. Снага студије, величина узорка

Прорачун студијској узорка је учињен за проспективну и ретроспективну студију посебно, коришћењем одговарајућег рачунарског програма, уз алфа грешку од 0.05,

снагу студије 0.8, дихотомно обележје посматрања (χ^2 -тест). Очекивана разлика у примарним варијаблама је одређена на основу ранијих студија и прелиминарне анализе. Прорачун студијског узорка у проспективној, контролисаној студији је заснован на подацима о учесталости нормалног алела SOD2 и његове варијанте (rs4880) у 11 досадашњих студија (www.pharmgkb.org). Имајући у виду значајно варирање учесталости фреквенце варијанте алела у појединим студијама за прорачун је узета разлика његове учесталости између два перцентила интерквартилног ранга (13%-P25, 47%-P75), за однос броја болесника 1:1 у две групе. На овај начин, добијен је број испитаника од 27 у свакој од група, тако да је укупан узорак утврђен на 54 болесника.

Прорачун студијског узорка у ретроспективној кохорти је заснован на подацима прелиминарног увида у учесталост хепатоксичности, по дизајну пресека, на одељењу кардиологије Клиничког центра у Крагујевцу. Од прегледаних болесника око трећине има симптоме и/или знакове лезије јетре а међу њима 42.5% прима амјодарон. Код осталих болесника, без лезије јетре, учесталост примене амјодарона је нижа за око 10% (32.5%) тако да је улазни количник шансе био 1.49 а однос 1:3 броја испитаника у две групе. Резултат прорачуна је одредио 280 испитаника у експерименталној групи и 840 у контролној, што чини укупни студијски узорак од 1120 болесника.

Б) Статистичка анализа

За континуалне варијабле биће одређене мере централне тенденције и варијабилитета, док ће за категоријске варијабле бити одређене учесталости по категоријама. У зависности од тога да ли континуалне варијабле прате нормалну расподелу или не биће испитана значајност разлике у вредностима варијабли помоћу Студентовог Т или Ман-Whitney U теста. За тестирање значајности разлике у процентуалној заступљености категорија користиће се χ^2 или Фишеров тест. Значај потенцијалних фактора ризика по групама и њихов утицај на исход ће се прво поредити „сировим“ унакрним односом шансе („crude odds ratio“-ом) уз 95% интервал поверења. Унакрсни однос шансе ће затим бити прилагођен за дејство више фактора коришћењем бинарне логистичке регресије чиме ће се одредити који фактор ризика утиче на настанак исхода независно од осталих фактора.

За све статистичке прорачуне предвиђена је анализа током спровођења (“interim analysis”) и на крају студије након прикупљања и валидације свих потребних података. Статистичка анализа биће спроведена коришћењем одговарајућег рачунарског програма а граница значајности разлика у свим статистичким анализа је установљена на мање или једнако 5% (0.05).

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да ће ова студија омогућити детаљнију анализу повезаности нових и до сада недовољно испитаних фактора ризика као и утицај комбинације ових прогностичких фактора на појаву хепатотоксичности код пацијената који су истовремено и лечени амјодароном. Од посебног интереса је сагледавање утицаја полиморфизма гена за SOD2 ензим који учествује у оксидативној одбрани, као и других клиничких фактора који су до сада недовољно испитивани. Очекује се да ће резултати студије показати да су неки од до сада непознатих фактора ризика повезани са настанком хепатотоксичности код особа које истовремено узимају амјодарон. Последично, биће могуће идентификовати и евентуалне протективне чиниоце и предиспонирајуће факторе ризика на основу вредности укрштеног односа шансе.

Ова сазнања ће створити теоријску основу за даље практичне кораке у циљу елиминисања фактора ризика, редукције инциденције болести, смањења морбидитета и mortalитета 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, очекује се да ће резултати студије представљати оригинални допринос у области расветљавања механизма и значаја хепатотоксичности удружене са употребом амјодарона код хоспитализованих болесника.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Студија ће бити спроведена у Клиници за кардиологију Интерне клинике Клиничког центра „Крагујевац“ у Крагујевцу. У проспективној студији биће укључени болесници код којих се током хоспитализације појави акутна лезија јетре и примају амјодарон и њима ће бити придружени болесници без такве лезије који не примају амјодарон а који ће чинити контролну групу. У ретроспективној студији, студијску популацију ће чинити пацијенти који су лечени у Клиници у протеклих десет година а подаци ће бити прикупљени увидом у историје болести пацијената. Кључни догађај у овој студији ће, као и у проспективној студији, бити појава нове, акутне лезије јетре, тако да ће такви болесници бити сврстани у групу „случај“ а њима ће бити придружени болесници без те лезије, у групу контрола. Тако формирана ретроспективна кохорта ће бити додатно подељена на групу која је у тренутку клиничког догађаја (акутна лезија јетре) изложена ризику-амјодарону и групу која није примала амјодарон (контрола), што ће чинити кохортну студију. Даљи клинички исходи (након појаве хепатотоксичности) нису предмет овог истраживања тако да ће болесници у проспективној студији бити праћени до узорковања крви и прикупљања свих потребних података, а у ретроспективној кохорти закључно са датумом појаве акутне лезије јетре.

2.10. Предлог ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже **проф. др Драгана Миловановића**, редовног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Кргујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија. **Проф. др Драган Миловановић** поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и планираном методологијом, као и искуство и остварене резултате у развоју научно-наставног подмлатка.

2.11. Научна област дисертације

Медицина, Клиничка и експериментална Интерна медицина, Фармакогенетика, Фармаковигиланца, Фармакоепидемиологија.

2.12. Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
2. **Проф. др Александар Нагорни**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
3. **Проф. др Владимир Милорадовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Закључак и предлог Комисије

1. На основу досадашњег научно-истраживачког рада и публикованих радова Комисија је закључила да кандидат **др Јован Јовановић** испуњава све услове прописане Статутом Факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна;
3. Комисија сматра да ће докторска дисертација кандидата **др Јована Јовановића** указати на даље практичне кораке у циљу елиминисања фактора ризика, расветљавању механизма настанка хепатотоксичности, редуције инциденције болести, смањења морбидитета и морталитета који представљају значајно оптерећење за здравствени систем вулнерабилне популације пацијената са хепатотоксичношћу удружене са употребом амјодарона у хоспитализованих пацијентата.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата др Јована Јовановића, под називом **„КЛИНИЧКА И ГЕНЕТСКА АНАЛИЗА ХЕПАТОТОКСИЧНОСТИ УЗРОКОВАНЕ АМЈОДАРОНОМ КОД ХОСПИТАЛИЗОВАНИХ ПАЦИЈЕНАТА“** и одобри њену израду.

1. **Проф. др Жељко Мијаиловић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, председник;
-

2. **Проф. др Александар Нагорни**, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Интерна медицина, члан;
-

3. **Проф. др Владимир Милорадовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, члан.
-

У Крагујевцу, 02.07.2015. године