

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИСМЕТНО:	29.03.2023		
Фрмлед:	2659		
05	2659		

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 21.03.2023. године, одлуком број IV-03-172/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена“ кандидаткиње Ане С. Дивјак у следећем саставу:

- Др Александра Томић Лучић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
- Др Александар Матић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, члан;
- Др Милан Петронијевић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Интерна медицина, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Ане С. Дивјак и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидаткиње Ане С. Дивјак под називом „Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и

функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена“, урађена под менторством проф. др Мирјане Веселиновић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена.

У **уводном делу** и теоретском разматрању кандидаткиња је на јасан и прецизан начин, цитирајући релевантну литературу, описала основне карактеристике примарног остеоартритиса колена, етиологију и патогенезу, клиничку слику, дијагнозу и лечење ове болести. Такође, кандидаткиња је детаљно описала улогу инфламације и оксидационог стреса у патогенези остеоартритиса колена. Посебан значај у уводном делу има поглавље намењено витамину D, као и повезаности остеоартритиса колена и витамина D.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве докторске тезе. Кандидаткиња је у својој докторској дисертацији имала за циљ да испита утицај суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена.

Материјал и методе истраживања су прецизно формулисани и подударaju се са онима које су наведене у пријави докторске тезе. Истраживање је дизајнирано као проспективна, рандомизирана клиничка студија у којој је испитиван утицај суплементације 4000 i.j./dan витамина D током три месеца код болесника са примарним ОА колена. Студија је спроведена уз одобрење Етичког комитета Универзитетског клиничког центра Крагујевац (решење број 01/17-4317 од 23.10.2017. године) у складу са смерницама Хелсиншке декларације и принципима Добре клиничке праксе. Пре укључивања у студију, од свих испитаника је обезбеђен писани информисани пристанак. Истраживање је обухватило 120 болесника са примарним остеоартритисом колена који су се лечили у амбуланти Клинике за ортопедију и трауматологију, Универзитетског клиничког центра Крагујевац у периоду од октобра 2020. године до марта 2021. године. Испитаници који су испуњавали критеријуме за учешће у истраживању су насумично распоређени на основу компјутерски генерисане листе случајних бројева, у једну од две групе, било у експерименталну групу са суплементацијом витамина D или контролну

групу без суплементације. Касније је експериментална група на основу измерених серумских концентрација витамина D подељена, па су испитаници разврстани на четири групе. Третман код испитаника у експерименталним групама започет је нултог дана и трајао је три месеца континуирано, применом осам капи оралног раствора Holekalciferola, што одговара 4000 i.j. витамина D (Vigantol® препарат, 20000 i.j./ml, оралне капи, раствор; INN: Holekalciferol; Merck KGaA, Darmstadt, Germany), који се примењивао једном дневно у кућним условима. Испитаници који су испуњавали критеријуме за контролну групу у овој студији нису користили витамин D, али су такође, дошли на контролни преглед у заказаном термину после 3 месеца. На почетку истраживања прикупљени су анамнестички подаци, обављен је клинички преглед и антропометријска мерења, а потом је свим болесницима урађено функционално тестирање предвиђеним скалама и узет узорак крви. На крају истраживања обављен је поновни клинички преглед и функционално тестирање испитаника и узет је узорак крви. Детаљно је описан дизајн и протокол истраживања, критеријуми за укључење и искључење из истраживања, клинички преглед, антропометријско мерење, функционално тестирање, биохемијске методе анализе узорака крви, као и методе за одређивање параметара оксидационог стреса и нивоа цитокина у узорцима крви болесника са остеоартритисом колена. Јасно су дефинисане све врсте студијских варијабли и израчуната неопходна величина студијског узорка у складу са минимално прихватљивом статистичком снагом студије. Статистичка обрада спроведена је сходно карактеру и квалитету прикупљених података.

У поглављу **Резултати** обрађени су подаци свих испитаника који су завршили студију. Резултати истраживања су систематично приказани табелама (укупно 66) и фигурама (укупно 74). Тромесечна суплементација витамином D код болесника са ОА колена имала је позитиван ефекат на клиничке манифестације, имунопатогенезу и параметре оксидационог стреса. Након суплементације витамином D дошло је до повећања вредности IL-1 β , IL-23, IL-33, SOD и CAT, а до статистички значајног смањења вредности антиинфламаторног цитокина IL-13. Наши резултати су показали да суплементација 4000 i.j./dan витамина D3 током 3 месеца има ресторативни ефекат на функцију зглоба колена и редукује клиничке манифестације код болесника са примарним остеоартритисом колена, што је доказано смањењем бола у колону и укочености, као и побољшањем функције код ових болесника, мерено кроз вредности WOMAC упитника и VAS скале. Са порастом

серумске концентрације витамина D после суплементације, смањује се дужина примене NSAID код пацијената са остеоартритисом колена. Побољшање функције је било праћено већим вредностима обима покрета флексије и екстензије у колелу, као и већом оценом мишићне снаге квадрицепса после суплементације витамином D у експерименталној групи испитаника.

У поглављу **Дискусија**, детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања. Добијени резултати су коментарисани и упоређивани са литературним подацима из исте области.

Закључци студије су јасни и засновани на критичкој анализи добијених резултата.

У поглављу **Литература** цитирано је 254 библиографскох једница. Коришћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности.

2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Обзиром да је остеоартритис најчешћа дегенеративна болест зглобова у свету, потребно је унапредити терапијске могућности. Циљеви лечења остеоартритиса су ублажавање симптома и заустављање или успоравање прогресије болести, што може смањити утицај остеоартритиса на мобилност и квалитет живота пацијента, као и довести до смањења потребе за употребом аналгетика и одложити операцију замене зглоба на дужи период. Терапија остеоартритиса тренутно је симптоматска и обухвата спекатар општих мера попут фармаколошке терапије, физикалних агенаса, ортопедских помагала и на крају оперативно лечење. Међутим, наведени третмани су ефикасни само кратко време и привремено ублажавају симптоме, али не утичу на патогенезу болести због чега постоји медицинска потреба за новим терапијским принципима који могу модификовати ток болести и исход лечења. Витамин D може бити терапијски модалитет у лечењу остеоартритиса, због његове улоге у минерализацији костију, као и антиинфламаторног и имуномодулаторног ефекта. Ова дисертација је допринела откривању нових доказа о утицају тромесечне суплементације 4000 i.j./dan витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и клиничке манифестације код болесника са примарним остеоартритисом колена. Установљене алтерације проинфламаторних и антиинфламаторних цитокина, параметара оксидационог стреса, биохемијских маркера и клиничких манифестација примарног

остеоартритиса колена услед суплементације витамином D током 3 месеца могу имати практичне и клиничке импликације чији значај се огледа у бољој контроли болести и ефикаснијој терапији.

2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „*PubMed*“, „*Medline*“, „*KoBSON*“, „*SCIndeks*“, помоћу следећих кључних речи: „*knee osteoarthritis*“; „*vitamin D*“; „*inflammation*“; „*immunopathogenesis*“; „*oxidative stress*“; „*knee pain*“; „*functionality*“ није пронађене студија сличног дизајна и методолошког приступа која су се бавиле испитивањем утицаја суплементације 4000 i.j./dan витамина D током 3 месеца на инфламацију, оксидациони стрес и клиничке манифестације код болесника са примарним остеоартритисом колена.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидаткиње Ане С. Дивјак под називом „**Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена**“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Ана (Слободан) Дивјак рођена је 11.07.1984. године у Крагујевцу. Основну школу „21. Октобар“ и Средњу медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“ завршила је у Крагујевцу као носилац дипломе „Вук Караџић“. Интегрисане академске студије медицине на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је 2003/2004. године, а дипломирала је у јулу 2012. године, са просечном оценом 9,41 (девет и 41/100). Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу уписала је школске 2012/2013. године, изборно подручје Клиничка и експериментална хирургија и положила све испите предвиђене програмом студија, укључујући и усмени докторски испит, пријавила је своју докторску дисертацију која је прихваћена 19.02.2020. године. Од 2014. Године запослена је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, где и данас обавља послове сарадника у звању асистента

за ужу научну област Физикална медицина и рехабилитација. Специјалистичке студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, из гране медицине Физикална медицина и рехабилитација, уписала је 20.01.2015. године и положила је специјалистички испит 29.07.2020. године са оценом одличан (пет).

Др Ана Дивјак од 2021. године запослена је у Универзитетском клиничком центру Крагујевац, у Служби за физикану медицину и рехабилитацију као специјалиста физикалне медицине и рехабилитације.

Аутор је и коаутор више оригиналних научних радова у часописима од међународног и националног значаја са рецензијом.

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

Кандидаткиња је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у раду објављеном у часопису индексираним на SCI листи чији су резултати саставни део докторске дисертације, чиме је испунила услов за одбрану докторске дисертације.

Списак радова у часописима:

1. **Divjak A**, Jovanovic I, Matic A, Lucic AT, Gajovic N, Jurisevic M, Skevin AJ, Veselinovic M. The influence of vitamin D supplementation on the expression of mediators of inflammation in knee osteoarthritis. Immunol Res. 2022. doi: 10.1007/s12026-022-09354-0. **M22**
2. **Divjak A**, Aleksic D, Parezanovic Ilic K. Impact of rehabilitation on health related quality of life in patients with hip osteoarthritis. Ser J Exp Clin Res. 2017;18(2):139-44. **M51**
3. Stojanovic B, Spasic M, Radosavljevic I, Canovic D, Radovanovic D, Praznik I, Prodanovic N, Milojevic A, Jelic I, Babic Z, Artinovic V, Grubor I, Nikolic Lj, Vucicevic K, Miljkovic J, **Divjak A**, Stefanovic S, Jankovic S. Risk factors for development of acute necrotizing pankreatitis. Ser J Exp Clin Res. 2015;16(2):121-7. **M51**

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

Спроведено истраживање је у потпуности усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Наслов докторске дисертације и урађено истраживање се поклапају. Циљеви и хипотезе истраживања, као и примењена методологија, су у сагласности са онима који су одобрени у пријави докторске тезе. Докторска дисертација је написана на 107 страна, има 66 табела, 74 фигура и 7 слика, и садржи следећа поглавља: Увод, Хипотезе и циљеви истраживања, Материјал и метод, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. У поглављу Литература цитирано је 254 библиографских јединица из иностраних и домаћих научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација под називом **„Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена“**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми докторске дисертације.

2.6. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајнији резултати истраживања су садржани у следећим закључцима:

1. Тромесечна суплементација витамином D представља ефикасан терапијски модалитет у лечењу примарног остеоартритиса колена.
2. Резултати нашег истраживања показали су да суплементација витамином D има повољан учинак на клиничке манифестације, у смислу редуковања бола у колелу и укочености, као и побољшања функционалности код пацијената са примарним остеоартритисом колена, мерено резултатима WOMAC упитника и VAS-ом.
3. Суплементација витамином D има ресторативни ефекат на функцију зглоба код пацијената са остеоартритисом колена што је доказано повећањем обима покрета у колелу (флексија/екстензија) и мишићне снаге квадрицепса, мерено мануелним мишићним тестом.
4. Утврдили смо да је после суплементације витамином D дошло до статистички значајне разлике свих анализираних проинфламаторних цитокина као и IL-13, што говори у прилог антиинфламаторног дејства суплементације витамина D код пацијената са остеоартритисом колена.

5. Резултати нашег истраживања доказали су да суплементација витамином D доводи до смањења имунског одговора типа 1 и типа 17 и повећава системске вредности IL-33.
6. Наши резултати сугеришу да доминација IL-33 над проинфламаторним медијаторима код пацијената са остеоартритисом колена може представљати механизам за супресију инфламаторног процеса и накнадног оштећења ткива, и указује на IL-33 као важан регулатор интеракције имунског одговора код пацијената са остеоартритисом колена након суплементације витамином D.
7. После суплементације витамином D у нашој студији дошло је до значајног смањења вредности SE, броја Le и CRP-а што подржава улогу витамина D у инхибицији инфламаторног одговора код пацијената са примарним остеоартритисом колена.
8. Наше истраживање је потврдило антиоксидативни потенцијал витамина D модулацијом параметара оксидационог стреса и повећањем активности SOD и CAT, што потврђује тезу да је оксидациони стрес укључен у патогенезу остеоартритиса колена.
9. Утврдили смо да постоји статистички значајна повезаност дужине примене NSAID за купирање болова у односу на вредност витамина D. Са порастом серумске концентрације витамина D после суплементације, смањује се дужина примене NSAID код пацијената са остеоартритисом колена.

2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригинални допринос у практичној примени доказом да суплементација 4000 i.j./dan витамина D током 3 месеца има позитиван терапијски ефекат код болесника са примарним остеоартритисом колена. Ова дисертација пружа доказ о утицају суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и клиничке манифестације код болесника са примарним остеоартритисом колена, што даје основ за потенцијалну примену витамина D у лечењу ове болести.

2.8. Начин презентовања резултата научној јавности

Део резултата овог истраживања је објављен у часопису индексираном на SCI листи:

1. **Divjak A**, Jovanovic I, Matic A, Lucic AT, Gajovic N, Jurisevic M, Skevin AJ, Veselinovic M. The influence of vitamin D supplementation on the expression of mediators of inflammation in knee osteoarthritis. Immunol Res. 2022. doi: 10.1007/s12026-022-09354-0. **M22, IF 4,505**

У току је публикавање осталих резултата овог истраживања у истакнутим часописима од међународног значаја.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње Ане С. Дивјак под називом **„Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена“**, на основу свега наведеног оцењује, да је истраживање у оквиру дисертације адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидаткиње Ане С. Дивјак, урађена под менторством проф. др Мирјане Веселиновић, има оригинални научни и практични значај у потрази за терапијским модалитетима у лечењу примарног остеоартритиса колена.

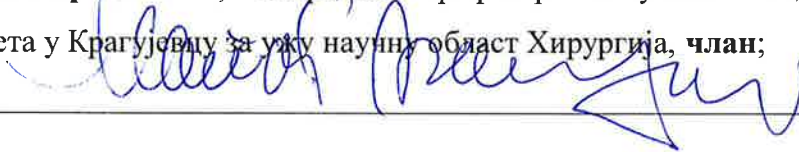
На основу свега изложеног Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, да докторска дисертација под називом **„Процена утицаја суплементације витамина D на инфламацију, оксидациони стрес и функционалност зглоба код болесника са примарним остеоартритисом колена“**, кандидаткиње Ане С. Дивјак буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

др **Александра Томић Лучић**, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, **председник**;



др **Александар Матић**, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хирургија, **члан**;



др **Милан Петронијевић**, редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област
Интерна медицина, **члан**.



У Крагујевцу, март 2023. године