

Факултет Фармацеутски

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

01 број

Већу научних области
медицинских наука

(Број захтева)

(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

17.10.2024.

(Датум)

ЗАХТЕВ

за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације и о одређивању ментора

Молимо да, сходно члану 47. ст. 5. тач. 3. Статута Универзитета у Београду ("Гласник Универзитета", број 186/15-пречишћени текст и 189/16), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

„Значај генетских и негенетских фактора у дијагностици дефицијенције гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа“

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Фармацеутске науке – Медицинска биохемија

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:

1. Име , име једног од родитеља и презиме кандидата:

ТРИТИЦА (ГОРАН) МАРКО

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет : дипломирани фармацеут – медицински биохемичар

3. Година дипломирања: 2008.

4. Година уписа на докторске студије: 2014.

5. Назив студијског програма докторских студија:

Докторске академске студије, Фармацеутске науке , модул
Медицинска биохемија

ПОДАЦИ О МЕНТОРИМА:

Име и презиме ментора: Др Снежана Јовић

Звање: доцент

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације

1. Vidojevic, D., Seman, S., Lasica, Tesic M, Saric Matutinovic M, **Jovicic S**, Ignjatovic S, Arena R, Damjanovic S, Popovic D. Alpha-melanocyte-stimulating hormone during exercise recovery has prognostic value for coronary artery disease. *Hormones* 2021;20:381–7.
2. Topic A, Francuski Dj, Nikolic A, Milosevic K, **Jovicic S**, Markovic B, Djukic M, Radojkovic D. The Role of Oxidative Stress in the Clinical Manifestations of Childhood Asthma. *Fetal and Pediatric Pathology* 2017;36(4):294–303.
3. Popevic S, Sumarac Z, Jovanovic D, Babic D, Stjepanovic M, **Jovicic S**, Sobic-Saranovic D, Filipovic S, Gvozdenovic B, Omcikus M, Milovanovic A, Videnovic-Ivanov J, Radovic A, Zugic V, Mihailovic-Vucinic V. Verifying sarcoidosis activity: chitotriosidase versus ACE in sarcoidosis – a case-control study. *J Med Biochem* 2016;35:390-400.
4. Vucelic D, Jesic R, **Jovicic S**, Zivotic M, Grubor N, Trajkovic G, Canic I, Elezovic I, Antovic A. Comparison of standard fibrinogen measurement methods with fibrin clot firmness assessed by thromboelastometry in patients with cirrhosis. *Thromb Res* 2015;135:1124–30.
5. Vucelic D, Jesic R, Zivotic M, **Jovicic S**, Canic I, Elezovic I. Diverse utility of endogenous thrombin potential and thromboelastometry in the assessment of patients with alcoholic cirrhosis. *Hematol Transfus Int J* 2015;1(2):00009.

ПОДАЦИ О МЕНТОРИМА:

Име и презиме ментора: Проф Др Бранислава Миленковић

Звање: редовни професор

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације

1. Lazic Z, Stankovic I, **Milenkovic B**, Zvezdin B, Hromis S, Jankovic S, Cupurdija V. Characteristics of COPD Phenotypes in Serbia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:643-54.
2. Vukoja M, Kopitovic I, Lazic Z, **Milenkovic B**, Stankovic I, Zvezdin B, Dudvarski Ilic A, Cekerevac I, Vukcevic M, Zugic V, Hromis S. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease in Serbia: an expert group position statement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:1993-2002.
3. Dimic-Janjic S, Hoda MA, **Milenkovic B**, Kotur-Stevuljevic J, Stjepanovic M, Gompelmann D, Jankovic J, Miljkovic M, Milin-Lazovic J, Djurdjevic N, Maric D, Milivojevic I, Popevic S. The usefulness of MMP-9, TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 ratio for diagnosis and assessment of COPD severity. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):127.
4. Buha I, Mirić M, Agić A, Simić M, Stjepanović M, **Milenković B**, Nagorni-Obradović L, Škodrić-Trifunović V, Ilić B, Popević S, Dimic-Janjic S, Ilić A. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(13):4809-15.
5. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, Papi A, Singh D, Laws E, Patel N, Yancopoulos GD, Akinlade B, Maloney J, Lu X, Bauer D, Bansal A, Abdulai RM, Robinson LB; **NOTUS Study Investigators**. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2274-83.

Наставно научно веће Универзитета у Београду-Фармацеутског факултета

Обавештавамо вас да је

_____ (назив надлежног тела факултета).

на седници одржаној 17.10.2024. размотрило предложену тему и закључило да је

тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
11000 БЕОГРАД
Ул. Војводе Степе 450
01 број _____
17.10.2024. године

На основу члана 94. Статута Универзитета у Београду - Фармацеутског факултета и предлога Комисије за последипломске студије – докторске студије, Наставно-научно веће Фармацеутског факултета у Београду на седници одржаној 17.10.2024. године, донело је

О Д Л У К У

ПРИХВАТА СЕ извештај Комисије за оцену испуњености услова кандидата дипломираног фармацеута – медицинског биохемичара Тртице Г. Марка и научне заснованости теме за израду докторске дисертације под насловом:

„Значај генетских и негенетских фактора у дијагностици дефицијенције гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа“

и упућује Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду на усвајање, а по добијеној писаној сагласности одобрава израду докторске дисертације.

Ментори:

1. Др сц. Снежана Јовичић, доцент, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет;
2. Др сц. Брансилава Миленковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет;

Одлуку доставити: именованом, Универзитету, декану, менторима, продекану за последипломску наставу и континуирану едукацију, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања, председнику комисије за последипломске студије – докторске студије (Проф др. Биљани Антонијевић), пословном секретару и архиви.

ПРЕДСЕДНИК
НАСТАВНО-НАУЧНОГ ВЕЋА
ФАРМАЦЕУТСКОГ
ФАКУЛТЕТА

Проф. др Наташа Богавац
Станојевић

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ ФАРМАЦЕУТСКОГ ФАКУЛТЕТА УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

Извештај о испуњености услова кандидата и оцена научне заснованости теме докторске дисертације:

Значај генетских и негенетских фактора у дијагностици дефицијенције гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа

Одлуком Наставно-научног већа Фармацеутског факултета Универзитета у Београду од 12.09.2024. године именована је Комисија за оцену испуњености услова кандидата и научне заснованости теме докторске дисертације "Значај генетских и негенетских фактора у дијагностици дефицијенције гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа" кандидата магистра фармације - медицинског биохемичара Тртица Марка, у саставу:

1. Др сц. Драгомир Марисављевић, редовни професор, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. Др сц. Ивана Новаковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет
3. Др сц. Неда Милинковић, доцент, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет

Ментори:

1. Др сц. Снежана Јовичић, доцент, Универзитет у Београду – Фармацеутски факултет
2. Др сц. Бранислава Миленковић, редовни професор, Универзитет у Београду – Медицински факултет

На основу прегледа приложене документације у вези са темом предложене докторске дисертације и разговора са кандидатом, а према постојећим критеријумима за процену подобности теме, чланови Комисије подносе Наставно-научном већу Фармацеутског факултета у Београду следећи

ИЗВЕШТАЈ

А. Подаци о кандидату

Марко Тртица је рођен 1981. године у Београду, где је завршио основну школу и IX гимназију “Михаило Петровић Алас”. Студије на Фармацеутском факултету Универзитета у Београду, смер медицинска биохемија, уписао је 2000/01. године. Дипломирао је 2008. године с просечном оценом 8,69. Обавезан приправнички стаж за дипломиране фармацеуте-медицинске биохемичаре обавио је у Центру за медицинску биохемију Универзитетског клиничког центра Србије. Своју професионалну каријеру започео је 2008. године у фармацеутској компанији Хемофарм А.Д. а од септембра 2009. запослен је у фирми Маклер д.о.о. Члан је Друштва медицинских биохемичара Србије (ДМБС) и Међународног удружења за лабораторијску хематологију (енг. *International Society for Laboratory Haematology, ISLH*).

Школске 2014/15. године уписао је студијски програм докторских академских студија фармацеутских наука на Универзитету у Београду – Фармацеутском факултету.

Б. Образложење теме

1. НАУЧНА ОБЛАСТ

Медицинска биохемија

2. ПРЕДМЕТ НАУЧНОГ ИСТРАЖИВАЊА

Предмет научног истраживања предложене теме докторске дисертације је испитивање повезаности биомаркера статуса гвожђа, инфламације и хипоксије, нових еритроцитних и ретикулоцитних индекса и морфометријских параметара леукоцита и полиморфизма гена регулаторних протеина који учествују у хомеостазии гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа (енгл. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*) ради утврђивања њиховог клиничког значаја као биомаркера у овој болести.

ЦИЉ ИСТРАЖИВАЊА

Предложена дисертација има за циљ утврђивање клиничког значаја одређивања нових еритроцитних и ретикулоцитних индекса, морфометријских параметара леукоцита, маркера инфламације, ацидо-базног статуса, параметара статуса гвожђа укључујући хепцидин и полиморфизма гена регулаторних протеина који учествују у хомеостази гвожђа у организму, као биомаркера дефицијенције гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа. У том смислу, планира се:

1. Одређивање параметара основне крвне слике, нових еритроцитних и ретикулоцитних индекса и морфометријских параметара леукоцита и концентрације хепцидина код пацијената са ХОБП и контролне групе и утврђивање разлике у добијеним вредностима између испитиваних група.
2. Одређивање параметара статуса гвожђа, параметара инфламације, параметара ацидо-базног статуса и параметара функције јетре и бубрега код пацијената са ХОБП.
3. Испитивање утицаја генетских фактора на синтезу хепцидина и параметра статуса гвожђа у ХОБП одређивањем заступљености варијанте А736V у гену TMPRSS6 и варијанти С282Y и Н63D у гену HFE.
4. Анализа повезаности параметара основне крвне слике, нових еритроцитних и ретикулоцитних индекса и морфометријских параметара леукоцита, параметара статуса гвожђа, концентрације хепцидина, биомаркера инфламације и ацидо-базног статуса у односу на стадијум ХОБП према *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* класификацији.
5. Испитивање дијагностичких перформанси параметара статуса гвожђа и нових хематолошких параметара у контексту детекције дефицијенције гвожђа у ХОБП.
6. Формулација и испитивање клиничког значаја модела за предикцију дефицијенције гвожђа код пацијената са ХОБП.
7. Испитивање дијагностичких перформанси морфометријских параметара леукоцита у контексту инфламације код пацијената са ХОБП.

МЕТОДОЛОГИЈА НАУЧНОГ ИСТРАЖИВАЊА

Материјал

Истраживањем би било обухваћено око 150 пацијената са дијагнозом ХОБП, који

долазе на редован контролни преглед на Клинику за пулмологију Универзитетског клиничког центра Србије и Клиничко одељење за пулмологију и алергологију с имунологијом КБЦ Звездара. Дијагноза хроничне опструктивне болести плућа је постављена према препорукама *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* иницијативе: однос форсираног експираторног волумена у првој секунди (FEV_1) и форсираног виталног капацитета (FVC) мањи од 0,7 ($FEV_1/FVC < 0,7$). Процена симптома болести би била урађена на основу *Modified Medical Research Council (mMRC)* упитника и *COPD Assessment Test (CAT)* упитника. Посебан упитник би био коришћен за прикупљање анамнестичких података о пацијентима, који би укључивали: пол, старост, дужину трајања болести, пушачки статус, кумулативни ефекат пушења, излагање аерозагађивачима, податке о тренутној терапији, коморбидитетима и начину исхране и породичну анамнезу. Истраживање би обухватило и контролну групу испитаника која би по структури била слична групи испитаника са ХОБП, а који би били регрутовани у Дому здравља Раковица.

Сви испитаници би били упознати о врсти и предмету истраживања и била би им тражена писана сагласност за учешће у студији. Пре тога била би им објашњена сврха истраживања и наведена врста и количина узорка (крви) која се узима. Након потписивања сагласности, било би обављено узорковање крви.

Критеријуми за искључивање пацијената из истраживања:

1. Друга респираторна обољења
2. Било какав малигнитет у претходних пет година
3. Егзацербација ХОБП у последњих месец дана
4. Терапија оралним или парентералним кортикостероидима
5. Терапија еритропоетином
6. Терапија препаратима гвожђа, витамина В12 или фолата у претходна 3 месеца
7. Хируршка интервенција или трансфузија крви у претходна 3 месеца
8. Обољења јетра и бубрега
9. Већ развијена анемија- према критеријуму Светске здравствене организације: вредност хемоглобина мања од 120 g/L за жене и мања од 130 g/L за мушкарце
10. Потврђена хемоглобинопатија и/или таласемија

Експериментални рад би се изводио у Одељењу клиничке лабораторије Института за онкологију и радиологију Србије, Лабораторији за медицинско-биохемијске анализе Фармацеутског факултета Универзитета у Београду и у Лабораторији за молекуларну генетику Института за молекуларну генетику Медицинског факултета, Универзитета у Београду.

Методе

Узорци артеријске крви били би сакупљени у хепаринске шприцеве и анализирани одмах након узорковања на гасном анализатору GEM Premier 3500 (Werfen) на Клиници за пулмологију Универзитетског клиничког центра Србије и на Клиничком одељењу за пулмологију и алергологију с имунологијом, КБЦ Звездара.

Узорци венске крви са EDTA антикоагулансом били би анализирани Coulter-овом и VCS методом на хематолошком анализатору DxH 800 (Beckman Coulter) у Одељењу клиничке лабораторије Института за онкологију и радиологију Србије.

Биохемијски параметри статуса јетре и бубрега били би одређени у узорцима серума и обухватили би одређивање глукозе, урее, креатинина, албумина, AST, ALT, алфа-1-антитрипсина. Анализе би биле урађене на биохемијском анализатору AU 480 (Beckman Coulter) на Одељењу клиничке лабораторије Института за онкологију и радиологију Србије.

Параметри статуса гвожђа обухватили би одређивање серумског гвожђа, слободног и укупног капацитета за везивање гвожђа (UIBC и TIBC), трансферина и церулоплазмина на биохемијском анализатору AU 480. Такође, биле би одређиване и концентрације феритина, солубилних трансферинских рецептора, еритропоетина, витамина B12 и фолне киселине на имунохемијском анализатору Access 2 (Beckman Coulter). Концентрације свих горе наведених параметара би се одређивале у Одељењу клиничке лабораторије Института за онкологију и радиологију Србије. Концентрација хепцидина била би одређивана ELISA тестом према упутству произвођача. Анализа би се изводила у Лабораторији за медицинско биохемијске анализе Фармацеутског факултета Универзитета у Београду.

Одређивање полиморфизама C282Y HFE, H63D HFE и A736V TMPRSS6 би се изводило TaqMan есејом (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA) на анализатору Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR instrument (Thermo Fisher Scientific) у Лабораторији за молекуларну генетику Института за молекуларну генетику.

Статистичка анализа

Статистичка обрада добијених резултата би била извршена у програму IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) верзија 20.0. Нормалност расподеле података би била процењена применом Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестова. У зависности од нормалности статистичке расподеле података, користиће се параметарски или непараметарски тестови (t тест или Mann-Whitney тест). Статистичка значајност разлика између група била би процењена Pearson Chi-square тестом. Дијагностичке перформансе нових индекса и параметара биле би процењене ROC кривом. За утврђивање фактора повезаних са дефицијенцијом гвожђа била би примењена логистичка регресија. Значајни

предиктори из униваријантне логистичке регресије били би укључени у мултиваријантну регресиону анализу.

3. АКТУЕЛНОСТ ПРОБЛЕМАТИКЕ У СВЕТУ

Хронична опструктивна болест плућа (ХОБП; енглески *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD*) је хронично обољење плућа, које карактерише ограничени проток ваздуха који је делимично реверзибилан (1,2). Поред ограниченог протока ваздуха, инфламаторни процес је један од главних етиолошких фактора у патогенези ХОБП, па је данас ХОБП препозната као хронично инфламаторно обољење с важним системским манифестацијама, које су последица циркулишућих медијатора инфламације (3-5).

Хронична инфламација се сматра главним, али не и јединим, узроком дефицијенције гвожђа и/или анемије код пацијената са ХОБП. Нутритивне дефицијенције, ендокрини поремећаји, као и различити терапеутски приступи (примена теофилина, инхибитора ангиотензин конвертујућег ензима, терапија кисеоником) такође могу да утичу на хомеостазу гвожђа независно или удружено с механизмима заснованим на инфламацији (1,6-9). Код оболелих од ХОБП јављају се и акутне егзацербације, које углавном изазивају вирусне или бактеријске инфекције. Оне доприносе развоју болести и даље подстичу инфламацију, хипоксију и оштећење дисајних путева (10,11).

Инфламаторни процес подразумева повећање концентрације (про)инфламаторних цитокина, протеина акутне фазе, као и активацију инфламаторних ћелија као што су циркулишући неутрофили, моноцити, еозинофили и алвеоларне макрофаге. Истраживања су показала да постоје значајне промене у структури ових ћелија, а не само у њиховом броју. Повећан је степен дегранулације ових ћелија, али су смањени њихови капацитети за фагоцитозу и неутрализацију оксидативног стреса. Неутрофили се први мобилишу и активирају приликом инфламације те доводе до деплеције кисеоника, односно развоја хипоксије, која подстиче дегранулацију. Све то води даљем оштећењу респираторног ткива. Поред тога, макрофаге и неутрофили синтетишу хепцидин и тако регулишу доступност гвожђа на месту инфекције. Хепцидин регулише и интрацелуларну концентрацију гвожђа у моноцитима. Имуни одговор организма ограничава концентрацију доступног гвожђа патогенима мењајући експресију молекула који регулишу ниво гвожђа, као што су феритин, трансферински рецептори, феропортин, хем-оксигеназа, DMT1 (дивалентни метал транспортер 1), у инфидираним моноцитима и макрофагама (10,12).

Према литературним подацима, преваленција дефицијенције гвожђа код пацијената са ХОБП се креће од 5% до 33% (1,7). Овако велика варијација у процентима најчешће се објашњава разликама у испитиваним популацијама, коришћеној дефиницији дефицијенције гвожђа у контексту ХОБП, као и доступним параметрима за испитивање дефицијенције гвожђа и анемије (1). Без обзира на узрок, дефицијенција гвожђа код пацијената с ХОБП повезана је са смањењем квалитета живота, израженијим симптомима и повећањем морбититета и морталитета.

Метаболизам гвожђа је изузетно динамичан и не може бити описан једним тестом или једним параметром. Дефицијенција гвожђа се обично описује кроз три прогресивна стадијума које карактерише несразмера између потреба за гвожђем и доступности гвожђа. У апсолутној дефицијенцији гвожђа снабдевање гвожђем зависи од количине гвожђа у депоима организма, док у функционалној дефицијенцији гвожђа, снабдевање гвожђем зависи од брзине мобилизације гвожђа из депоа (13,14). Директна последица дисбаланса између потреба коштане сржи за гвожђем и њеног стварног снабдевања је смањење хемоглобинизације еритроцита, због чега расте број хипохромних ћелија и ретикулоцита (13,14). Хепцидин је идентификован као главни регулатор концентрације гвожђа. Он регулише апсорпцију гвожђа у дуоденуму као и мобилизацију гвожђа из депоа (1,8,15). Експресија хепцидина је модулирана с више фактора: количина доступног гвожђа, присутна анемија, хипоксија, инфламација као и еритроидни фактори. Код пацијената с ХОБП, регулација синтезе хепцидина је доста комплексна: стимулирана је инфламацијом, али и инхибирана хипоксијом (8).

У испитивањима асоцијација целокупног генома (енг. *Genom Wide Association Studies, GWAS*) која су се бавила генетским детерминантама релевантних хематолошких карактеристика и статуса гвожђа, идентификоване су генетске варијанте два регулаторна гена хепцидина *TMPRSS6* и *HFE* које утичу на концентрацију гвожђа у серуму и сатурацију трансферина у здравој популацији (13,17-20). Такође, показана је веза између одређених полиморфизама појединачних нуклеотидних секвенци (енг. *single nucleotide polymorphism, SNP*) *TMPRSS6* и *HFE* с квантитативним варијацијама хемоглобина и карактеристикама еритроцита (14,16-20).

Ген трансмембранска серин протеаза 6 (*TMPRSS6*) кодира мембранску протеазу матриптазу-2 која је главни негативни регулатор рецепторског комплекса који контролише транскрипцију хепцидина (17). Губитак функције *TMPRSS6* резултира продукцијом значајно веће количине хепцидина, која се може манифестовати ретким типом анемије коју карактерише одсуство одговора на терапију оралним препаратима гвожђа с делимичним одговором на интравенску администрацију препарата гвожђа (енг. *iron-refractory iron-deficiency anemia, IRIDA*). Полиморфизам појединачних нуклеотидних секвенци rs855791 резултира “missense” заменом аланина валином. Резултати недавних истраживања указали су да полиморфизам rs855791 представља значајну детерминанту статуса гвожђа и снижене концентрације хемоглобина у популацији здравих испитаника (16,17,20-22).

Најзаступљенији полиморфизми у хемохроматозном (*HFE*) гену су C282Y и H63D. Полиморфизам C282Y изазива дестабилизацију везе тешког и лаког ланца у протеинској структури, што онемогућава интеракцију с хепцидином и трансферинским рецепторима, што заједно доводи до губитка функције *HFE* (23). H63D полиморфизам *HFE* може да доведе до поремећаја метаболизма гвожђа и изазове нагомилавање гвожђа у депоима када је удружен с полиморфизмом C282Y *HFE* (23,24). Као последица ових мутација долази до повећане

апсорпције гвожђа и његовог нагомилавања превасходно у паренхимским ћелијама јетре, срца и панкреаса (18,19,25).

Применом савремених технологија, хематолошки анализатори нових генерација омогућавају праћење промена у броју и структури различитих ћелијских популација. У контексту еритроцита, нове технологије изнедриле су нове еритроцитне и ретикулоцитне индексе RSf (енг. *Red Cell Size Factor*), Maf (енг. *Microcytic Anemia Factor*) и LHD% (енг. *Low Hemoglobin Density*) који дају могућност за детекцију и праћење акутних и хроничних промена у ћелијском статусу хемоглобина у односу на волумен ћелије, као и информацију о броју хипохромних ћелија, зрелих еритроцита и њихових преурсора. Истраживања су показала да одређивање количине хемоглобина у ретикулоцитима може бити користан дијагностички параметар, који може да помогне у разликовању анемије настале услед дефицијенције гвожђа (енг. *Iron Deficiency Anaemia, IDA*) и анемије хроничне болести (енг. *Anaemia of Chronic Disease, ACD*) (26-28). Због дугог животног века зрелих еритроцита, проценат хипохромних ћелија указује на статус гвожђа у претходна 3-4 месеца и овај параметар је препознат као индикатор дефицијенције гвожђа (13,29,30).

VSC технологија (V- *Volume*, C- *Conductivity*, S- *Scatter*) омогућава симултано одређивање волумена (V), проводљивости (C) и расипања светлости (S) ћелија леукоцитне лозе. На овај начин, добијају се морфометријски параметри (енг. *Cell Population Data, CPD*) којима се нумерички описује структура ових ћелија – волумен, грануларност цитоплазме, структура једра, однос величине једра и цитоплазме (31-33).

Параметри статуса гвожђа који се рутински користе у пракси имају своја ограничења. Параметри рутинске крвне слике најчешће не показују значајне промене у раним фазама дефицијенције гвожђа (12,14). Инфламација се значајно одржава на вредности серумског гвожђа, феритина, сатурације трансферина и TIBC. Такође, новији параметри као што су солубилни трансферински рецептори (sTfR), хепцидин или индекс sTfR/log феритин још увек нису нашли велику примену због доступности, проблема у стандардизацији и/или цене (1,14,26).

С обзиром на комплексну природу ХОБП, у којој инфламација стимулише, а хипоксија инхибира синтезу хепцидина, ово истраживање би дало бољи увид у статус и регулацију хепцидина, а тиме и у статус гвожђа код пацијената са ХОБП. Нови хематолошки индекси би допринели бољем сагледавању поремећаја гвожђа на ћелијском нивоу, те бржем дијагностиковању и адекватној терапији настале дефицијенције гвожђа односно анемије. Морфометријски параметри би могли да покажу врсту структурне промене до које долази код неутрофила и других субпопулација леукоцита укључених у инфламаторне процесе. Такође, допринели би стандардизацији у опису морфолошких промена леукоцита и потенцијално могли да се користе за праћење тока болести. Одређивање полиморфизама C282Y HFE, H63D HFE и A736V TMPRSS6 дали би увид у преваленцију испитиваних полиморфизама код пацијената са ХОБП и могуће објашњење настанка дефицијенције гвожђа код ових пацијената што би водило формирању нове терапијске стратегије.

Литература

1. Robalo Nunes, A., Tátá M. The impact of anaemia and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease: A clinical overview. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2017;23(3):146-155. doi:10.1016/j.rppnen.2016.12.005
2. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*; 2020. www.goldcopd.org
3. Boutou AK, Stanopoulos I, Pitsiou GG, et al. Anemia of chronic disease in chronic obstructive pulmonary disease: A case-control study of cardiopulmonary exercise responses. *Respiration*. 2011;82(3):237-245. doi:10.1159/000326899
4. Boutou AK, Pitsiou GG, Stanopoulos I, Kontakiotis T, Kyriazis G, Argyropoulou P. Levels of inflammatory mediators in chronic obstructive pulmonary disease patients with anemia of chronic disease: A case-control study. *Qjm*. 2012;105(7):657-663. doi:10.1093/qjmed/hcs024
5. Hoepers AT de C, Menezes MM, Fröde TS. Systematic review of anaemia and inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(3):231-239. doi:10.1111/1440-1681.12357
6. Boutou AK, Polkey MI, Hopkinson NS. Non-anaemic iron deficiency in COPD: A potential therapeutic target? *Respirology*. 2015;20(7):1004-1005. doi:10.1111/resp.12616
7. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: Prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):38-42. doi:10.1186/1471-2466-14-24
8. Tandara L, Grubisic TZ, Ivan G, et al. Systemic inflammation up-regulates serum hepcidin in exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biochem*. 2015;48(18):1252-1257. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.07.010
9. Portillo K, Martinez-Rivera C, Ruiz-Manzano J. Anaemia in chronic obstructive pulmonary disease. Does it really matter? *Int J Clin Pract*. 2013;67(6):558-565. doi:10.1111/ijcp.12125
10. Hoenderdos K, Condliffe A. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease: Too little, too late or too much, too soon? *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(5):531-539. doi:10.1165/rcmb.2012-0492TR
11. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-365. doi:10.1164/rccm.201204-0596PP

12. Cloonan SM, Mumby S, Adcock IM, Choi AMK, Chung KF, Quinlan GJ. The iron-y of iron overload and iron deficiency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(9):1103-1112. doi:10.1164/rccm.201702-0311PP
13. Urrechaga E. The new mature red cell parameter, low haemoglobin density of the Beckman-Coulter LH750: clinical utility in the diagnosis of iron deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2010;32(1 PART.1). doi:10.1111/j.1751-553X.2008.01127.x
14. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(5):256-272. doi:10.3109/10408363.2015.1038744
15. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40-50. doi:10.1182/blood-2018-06-856500
16. Chambers JC, Zhang W, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies variants in TMPRSS6 associated with hemoglobin levels. *Nat Genet.* 2009;41(11):1170-1172. doi:10.1038/ng.462
17. Nai A, Pagani A, Silvestri L, et al. TMPRSS6 rs855791 modulates hepcidin transcription in vitro and serum hepcidin levels in normal individuals. *Blood.* 2011;118(16):4459-4462. doi:10.1182/blood-2011-06-364034
18. Traglia M, Girelli D, Biino G, et al. Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. *J Med Genet.* 2011;48(9):629-634. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100061
19. Dopsaj V, Topić A, Savković M, et al. Associations of common variants in HFE and TMPRSS6 genes with hepcidin-25 and iron status parameters in patients with end-stage renal disease. *Dis Markers.* 2019;2019(Id). doi:10.1155/2019/4864370
20. Benyamin B, Ferreira MAR, Willemsen G, et al. Common variants in TMPRSS6 are associated with iron status and erythrocyte volume. *Nat Genet.* 2009;41(11):1173-1175. doi:10.1038/ng.456
21. Jallow MW, Cerami C, Clark TG, Prentice AM, Campino S. Differences in the frequency of genetic variants associated with iron imbalance among global populations. *PLoS One.* 2020;15(7). doi:10.1371/journal.pone.0235141
22. Pelusi S, Girelli D, Rametta R, et al. The A736V TMPRSS6 polymorphism influences hepcidin and iron metabolism in chronic hemodialysis patients: TMPRSS6 and hepcidin in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2369-14-48
23. Barton JC, Edwards CQ, Acton RT. HFE gene: Structure, function, mutations, and associated iron abnormalities. *Gene.* 2015;574(2):179-192. doi:10.1016/j.gene.2015.10.009
24. Gurrin LC, Bertalli NA, Dalton GW, et al. HFE C282Y/H63D compound heterozygotes are at low risk of hemochromatosis-related morbidity. *Hepatology.* 2009;50(1):94-101. doi:10.1002/hep.22972

25. Valenti L, Pelusi S. HFE mutations and iron in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*. 2017;21:S47-S57. doi:10.1111/hdi.12541
26. Dopsaj V, Martinovic J, Dopsaj M. Early detection of iron deficiency in elite athletes: Could microcytic anemia factor (Maf) be useful? *Int J Lab Hematol*. 2014;36(1):37-44. doi:10.1111/ijlh.12115
27. Dopsaj V, Mikovic-Golubovic G, Martinovic J, Kalimanovska-Ostic D. Evaluation of derived Coulter red blood cell parameters for the assessment of iron deficiency in adults with congenital heart disease. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(5):461-472. doi:10.1111/j.1751-553X.2012.01417.x
28. Savković M, Simić-Ogrizović S, Dopsaj V. Assessment of positive iron balance in end-stage renal disease: Could hepcidin-25 be useful? *Int J Lab Hematol*. 2021;43(5):1159-1167. doi:10.1111/ijlh.13539
29. Osta V, Caldirola MS, Fernandez M, et al. Utility of new mature erythrocyte and reticulocyte indices in screening for iron-deficiency anemia in a pediatric population. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(4):400-405. doi:10.1111/ijlh.12030
30. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and reticulocyte indices on the LH 750 as potential markers of functional iron deficiency. *Anemia*. 2010;2010. doi:10.1155/2010/625919
31. Beckman Coulter Inc. *Instructions for Use - UniCel DxH Series with System Manager Software*. Vol 3.6.; 2020. <http://www.beckmancoulter.com>
32. Beckman Coulter Inc. *Advancements in Technology: WBC Differential Methodology. UniCell DxH 800 Coulter Cellular Analysis System.*; 2008.
33. Chaves F, Tierno B, Xu D. Quantitative determination of neutrophil VCS parameters by the Coulter automated hematology analyzer: New and reliable indicators for acute bacterial infection. *Am J Clin Pathol*. 2005;124(3):440-444. doi:10.1309/LLF75W0FWQQ8TCC5

Очекивани резултати

Предложено испитивање је значајно с аспекта испитивања утицаја различитих фактора на настанак и степен поремећаја хомеостазе гвожђа код пацијената са ХОБП и треба да допринесе бољем разумевању, ранијем откривању и ефикаснијем лечењу дефицијенције гвожђа код ових пацијената.

Након анализе вредности испитиваних хематолошких параметара, параметара инфламације, ацидо-базног статуса, параметара статуса гвожђа, као и генетских фактора, очекује се да се утврди преваленција дефицијенције гвожђа, међусобни однос ових фактора,

као и њихов значај и значај нових и до сада, у контексту ХОБП, неиспитиваних еритроцитних и ретикулоцитних индекса и морфометријских параметара леукоцита за дијагнозу дефицијенције гвожђа и анемије. Очекиване разлике у вредностима одређених параметара код пацијената са ХОБП и пацијената контролне групе допринеће бољем разумевању настанка дефицијенције гвожђа. Такође, на овај начин биће идентификовани параметри који имају највећи потенцијал да буду биомаркери дефицијенције гвожђа код пацијената са ХОБП. Анализирање вредности испитиваних параметара статуса гвожђа требало би да укаже на дијагностичке перформансе појединих параметара у контексту детекције раног стадијума дефицијенције гвожђа. Уколико резултати буду задовољавајући, то би представљало основу за њихову употребу у стратификацији пацијената у смислу ризика за развој дефицијенције гвожђа и, коначно, анемије. Параметри с најбољим предиктивним потенцијалом моћи ће да се укључе у модел који би могао да допринесе предвиђању настанка анемије услед дефицијенције гвожђа, односно да идентификује пацијенте с високим ризиком, те да тако помогне бржем збрињавању пацијената и избору адекватне терапије. Одређивањем повезаности демографских карактеристика и присуства фактора ризика с различитим степеном поремећаја плућне функције и вредностима испитиваних параметара очекује се бољи увид и разумевање њиховог потенцијалног значаја у предикцији клиничког тока болести.

Предвиђена генетска испитивања даће увид у преваленцију испитиваних полиморфизама у клиничком контексту ХОБП, те на тај начин и могуће објашњење настанка дефицијенције гвожђа код ових пацијената и евентуално формирање нове терапијске стратегије.

Ово истраживање представља важан корак у развоју савременијег клиничког и терапијског приступа у предикцији будућег ризика за развој дефицијенције гвожђа и/или анемије. Тренутна пракса се води на начин који не узима у обзир све доступне могућности као што је укључивање нових и већ доступних биомаркера из крви. Адекватна стратификација пацијената и одговарајућа интервенција би могле да допринесу превенцији егзацербација болести и побољшању квалитета живота пацијената са ХОБП. С обзиром на растућу преваленцију ХОБП, која има растући морталитет и морбидитет, ако се истраживање покаже оправданим, могло би да помогне у смањењу значајног медицинског и социоекономског оптерећења који представљају последице ХОБП, односно њихова недовољно успешна превенција.

4. ЗАКЉУЧАК

На основу анализе приложене документације, чланови комисије сматрају да је предложена тема докторске дисертације **„Значај генетских и негенетских фактора у**

дијагностици дефицијенције гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа” актуелна и значајна и да би као таква представљала оригинални научни допринос у области истраживања биомаркера дефицијенције гвожђа код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа.

Ограничења тренутно доступних параметара за процену статуса гвожђа у контексту растуће преваленције ХОБП и великих варијација у преваленцији дефицијенције гвожђа у литератури, недвосмислено указују на потребу за новим биомаркерима ради боље и брже идентификације високоризичних пацијената.

Резултати предложеног истраживања допринели би бржем препознавању дефицијенције гвожђа, бољој предикцији ризика, правилној стратификацији пацијената, као и успешнијој превенцији настанка дефицијенције гвожђа у клиничком контексту ХОБП. Уколико се истраживање покаже оправданим, могло би да допринесе побољшању свеукупне бриге о пацијенту и смањењу медицинског и социоекономског оптерећења које представљају последице ХОБП, односно њихова недовољно успешна превенција.

На основу изложеног, Комисија једногласно закључује да кандидат магистар фармације- медицински биохемичар Марко Тртица испуњава све потребне услове за израду докторске дисертације и да је тема научно заснована и актуелна. Комисија предлаже Наставно-научном већу Фармацевтског факултета да кандидату одобри израду докторске дисертације са предложеном темом.

Комисија:

Др сц. Драгомир Марисављевић, редовни професор

Др сц. Ивана Новаковић, редовни професор

Др сц. Неда Милинковић, доцент

Београд, 10.10.2024. године



**КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР
СРБИЈЕ**

11000 БЕОГРАД, ПАСТЕРОВА 2,
СРБИЈА

КЛИНИКА ЗА ПУЛМОЛОГИЈУ

11129 БЕОГРАД, Косте Тодоровића 26, тел.: 011/36 15 556; факс: 2681-591
e-mail: plucnebolestikcs@kcs.ac.rs

815/2
02.04.2018

SAGLASNOST KOLEGIJUMA KLINIKE ZA PULMOLOGIJU KCS

Kolegijum Klinike za pulmologiju KCS saglasan je sa sprovođenjem istraživanja Dr Marku Trtici u cilju izrade doktorske disertacije pod nazivom „Značaj genetskih i negenetskih faktora u dijagnostici anemije kod pacijenata s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća” na Klinici za pulmologiju KCS.

Istraživanje se izvodi u cilju ispitivanja genetskih i negenetskih faktora, koji učestvuju u nastanku anemije kod pacijenata s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. U istraživanju će se ispitivati povezanost između koncentracije hepcidina - 25 i polimorfizma gena regulatornih proteina, koji učestvuju u homeostazi gvožđa u organizmu, s nastankom anemije hronične bolesti kod pacijenata s hroničnom opstruktivnom bolešću pluća. Takođe, biće ispitana i potencijalna upotreba eritrocitnih i retikulocitnih indeksa, kao i morfometrijskih karakteristika ćelija, u nastanku i praćenju anemije kod pacijenata s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća.

Mentor: Prof. dr Violeta Dopsaj

Komentor: Prof. dr Branislava Milenković

Za Kolegijum Klinike za pulmologiju KCS

Direktor Klinike
Prof. dr Violeta Vučinić-Mihailović



Etički odbor je konstituisan i funkcioniše u skladu sa načelima ICH-GCP i lokalnom zakonskom regulativom.

Dimitrija Tucovića 161, 11000 Belgrade, Serbia
Tel: +381 11 30 88 672, fax: +381 11 30 88 673, e-mail: etikain@mts.rs

Members of the Ethics Board:

Prof. Dr. Nebojša Despotović, Cardiologist, Chairman IEC
Prof. dr. Nataša Marković-Nikolić, Cardiologist, member
Prof. dr. Teodora Beljić-Živković, Endocrinologist, member
Dr. Srđjan Marković, Gastroenterologist, member
Ass. dr. Radoslav Aščerić, Surgery, member
Nenad Radić, Lawyer, external member
Slavko Babić, Lawyer, external member
Suzana Nedelkov, Bachelor economist, Secretary IEC

ODLUKA ETIČKOG ODBORA
Doktorska disertacija dr. Marka Trtica

U utorak, 26.03.2019.g održana je sednica Etičkog odbora kojoj su prisustvovali: Prof. dr. Nebojša Despotović, predsednik Etičkog odbora; Prof. Dr. Nataša Marković-Nikolić, podpredsednik Etičkog odbora; Prof. dr. Teodora Beljić-Živković, član; Ass. dr. Radoslav Aščerić, član; Dr. Srđjan Marković, član; Slavko Babić, dipl.pravnik, eksterni član. Sednici iz opravdanih razloga nije prisustvovao Nenad Radić, dipl.pravnik, eksterni član.

Zapisničar: dipl.ecc, Suzana Nedelkov, Sekretar Etičkog odbora.

Razmatrana je dokumentacija aplicirana u periodu od 26.februara do 20. marta 2019.god.

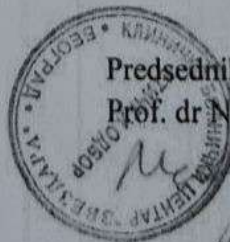
Dr. Marko Trtica, doktorant Farmaceutskog fakulteta u Beogradu, podneo je Molbu za razmatranje i odobrenje sprovođenja kliničkog ispitivanja u cilju izrade doktorske disertacije na temu: "Značaj genetskih i negenetskih faktora u dijagnostici anemije kod pacijenata sa hroničnom opstruktivnom bolesti pluća".

U istraživanje će biti uključeni pacijenti koji zbog hronične opstruktivne bolesti dolaze na redovni lekarski kontrolni pregled u ambulantu Kliničkog odeljenja za pulmologiju i alergologiju sa imunologijom KBC „Zvezdara“, u periodu od godinu dana. Pacijentima će biti urađena uobičajena dijagnostika kao što je spirometrija i pulsna oksimetrija, kao i uzorkovanje po jedne epruvete krvi za analizu krvne slike, biohemijske analize i jedna epruveta za genetska ispitivanja. Prilikom pregleda, pacijenti će popuniti upitnik i potpisati saglasnost za učešće u istraživanju.

Na uvid i razmatranje, pored Molbe Etičkom odboru dostavljena je saglasnost Načelnika Odeljenja pulmologije KBC Zvezdara, obrazloženje metodologije i ciljeva predmetnog istraživanja, upitnik za pacijente, Obaveštenje za pacijente i pisana saglasnost pacijenata.

Lokalni Etički odbor koji je konstituisan i radi po načelima i principima ICH-GCP, gore navedenu dokumentaciju ocenio je etički podobnom i odobrio sprovođenje predmetnog kliničkog istraživanja.

Datum: 26.03.2019.god.



Predsednik Etičkog odbora
Prof. dr. Nebojša Despotović

[Handwritten signature of Prof. dr. Nebojša Despotović]



КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР

СРБИЈЕ

**11000 БЕОГРАД; ПАСТЕРОВА 2,
РЕПУБЛИКА СРБИЈА**

ЕТИЧКИ ОДБОР

11000 Београд, Пастерова 2
011 366-2080, 264-4850, Факс 011 306-7180

Број: 715/7

Дана: 14.06.2018. године

На основу одредаба Закона о здравственој заштити Републике Србије ("Сл. гласник РС", бр. 107/2005, 72/2009 - др. закон, 88/2010, 99/2010, 57/2011, 119/2012, 45/2013 - др. закон, 93/2014, 96/2015 и 106/2015), Закона о лековима и медицинским средствима Републике Србије ("Сл. гласник РС", бр. 30/2010 и 107/2012), Закона о правима пацијената („Сл. гласник РС”, бр. 45/13), Правилника о садржају захтева, односно документације за одобрење клиничког испитивања лека и медицинског средства, као и начина спровођења клиничког испитивања лека и медицинског средства ("Сл. гласник РС", бр. 64/2011, 91/2013, 60/2016 и 9/2018), Пословника о раду Етичког одбора Клиничког центра Србије бр. 3098/39 од 26.04.2012. год., поступајући у складу са Начелима добре клиничке праксе (GCP), Етички одбор Клиничког центра Србије у саставу: Проф. др Андрија Богдановић - председник, Проф. др Зоран Дžамић - заменик председника, Проф. др Александар Стефановић, Доц. др Владан Живалјевић, Проф. др Јелена Дрловић, Проф. др Милош Жарковић, Проф. др Виолета Михаиловић – Вучинић, Проф. др Весна Томић - Спирић, Др sci мед Дијана Шефер - клинички фармаколог, Проф. др Драган Симић – лекари специјалисти сви запослени у Клиничком центру Србије и Проф. др Ђорђе Ђорђевић - дипл. правник, запослен на Криминалистичко - полицијској академији у Земуну, одлучујући о захтеву Проф. др Виолете Допсај, на својој 32. седници одржаној дана 14.06.2018. године, doneo је следећу

ОДЛУКУ

Одобрава се спровођење академског клиничког испитивања под називом: „Значај генетских и негенетских фактора у дијагностици анемије код пацијената са хроничном опструктивном болести плућа”.

Главни истраживач (и ментор) је Проф. др Виолета Допсај.

Чланови истраживачког тима су: Проф. др Бранислава Милenkовић, Доц. др Владимир Жугић, Др Санја Димић- Јанјић, Др Јелена Јанковић, Др Наташа Ђурђевић и Др Милајло Стјепановић.

Истраживачи сарадници су: Санја Јелић и Snežana Maravić- медицинске сестре.

Истраживачи сарадници из Института за онкологију и радиологију Србије су: mr ph Ivana Filipović и mr ph Aleksandra Ninković.

Истраживач сарадник са Фармацеутског факултета Универзитета у Београду -Центар за лабораторијску медицину – је Ass. Др sci Neda Novaković.

Истраживач сарадник из Института за молекуларну генетику је Др sci Dragica Radojković, научни саветник.

Испитивање ће бити спроведено на Клиници за пулмологију Клиничког центра Србије у сарадњи са Институтом за онкологију и радиологију Србије (Одељење клиничке лабораторије), Фармацеутским факултетом Универзитета у Београду (Центар за лабораторијску медицину) и Институтом за молекуларну генетику Универзитета у Београду (Лабораторија за молекуларну генетику).

Rezultati ispitivanja biće korišćeni za izradu doktorske disertacije na Farmaceutskom fakultetu (Marko Trtica, doktorant).

Prilikom donošenja odluke Etički odbor je razmatrao sledeća dokumenta:

- 1). Zahtev/Obrasci zahteva za odobrenje sprovođenja kliničkog ispitivanja podneti Etičkom odboru KCS,
- 2). Saglasnosti Kolegijuma Klinike za pulmologiju br. 815/2 od 02.04.2018. godine,
- 3). Protokol ispitivanja,
- 4). Obaveštenje za ispitanike i obrazac za davanje pisane saglasnosti za učešće u ispitivanju,
- 5). Upitnik i
- 6). Biografija glavnog istraživača.

PREDSEDNİK ETIČKOG ODBORA

Prof. dr Andrija Bogdanović



UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 4156
14.09.2022. godine

Na osnovu člana 107. Zakona o visokom obrazovanju Republike Srbije, prodekan Fakulteta je dana 14.09.2022. godine, donela

REŠENJE

ODOBRAVA se MARKU TRTICU, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 29144, mirovanje prava i obaveza studenta za školsku 2017/2018 godinu.

Obrazloženje

MARKO TRTICA, student na studijskom programu DAS- MEDICINSKA BIOTEHNIKA, podneo je zahtev 03 br. 4156 od 14.09.2022. godine prodekanu za nastavu Fakulteta da mu se odobri mirovanje prava i obaveza za školsku 2017/2018 godinu. Uz molbu je priložio odgovarajuću dokumentaciju.

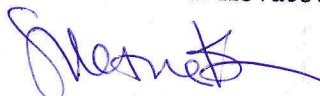
Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 14.09.2022. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ovog rešenja imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Rešenje dostaviti: Imenovanom, dekanu, prodekanu za nastavu, sekretaru, Odseku za nastavu i studentska pitanja i arhivi.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU

Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 3/155

Дана 28.09.2018. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 28.09.2018. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се МАРКУ ТРТИЦИ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 29/2014, мировање права и обавеза студента у школској 2018/2019.

Образложење

МАРКО ТРТИЦА, студент на студијском програму ДАС – Медицинска биохемија, поднео је захтев број 3/155 од 28.09.2018. године продекану Факултета да му се одобри мировање права и обавеза студента у школској 2018/2019.

Продекан Факултета је разматрала захтев 28.09.2018. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ




Проф. др Сандра Везмар Ковачевић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Посл.број: 3/155-1
Дана 16.10.2019. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 16.10.2019. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се ТРТИЦА МАРКУ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 29/2014, мировање права и обавеза студента у школској 2019/2020.

Образложење

ТРТИЦА МАРКО, студент на ДАС – **Медицинска биохемија**, поднео је захтев број 3/155-1 од 16.10.2019. године продекану Факултета да јој се одобри мировање права и обавеза студента у школској 2019/2020.

Продекан Факултета је разматрала захтев 16.10.2019. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

30. 09. 2024

Сандра Везмар



ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ

Сандра Везмар
Проф. др Сандра Везмар Ковачевић

UNIVERZITET U BEOGRADU
FARMACEUTSKI FAKULTET

03 br. 4155
14.09.2022. godine

Na osnovu Statuta Univerziteta u Beogradu, prodekan Fakulteta je dana 14.09.2022. godine, donela

ODLUKU

ODOBRAVA se MARKU TRTICA, studentu Farmaceutskog fakulteta, indeks br. 25114, produžetak roka za završetak studija za školsku 2022/2023

Obrazloženje

MARKO TRTICA, student na studijskom programu OAS - MEDICINSKA BIOHEMIJA, podneo je zahtev 03 br. 4155 od 14.09.2022. godine prodekanu Fakulteta da mu se odobri produžetak roka za završetak studija.

Prodekan Fakulteta je razmatrala zahtev 14.09.2022. godine i ocenila da je zahtev osnovan, te je doneto rešenje kao u dispozitivu.

PRAVNA POUKA: Protiv ove odluke imenovani ima pravo prigovora dekanu Fakulteta u roku od 8 (osam) dana od dana prijema istog.

Odluku dostaviti: Imenovanj-om, dekanu i Odseku za nastavu i studentska pitanja.

PRODEKAN ZA POSLEDIPLOMSKU NASTAVU
I KONTINUIRANU EDUKACIJU



Prof. dr Sandra Vezmar Kovačević

[Handwritten signature]

3.10.2022

[Handwritten signature]

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ
Посл.број:5/237-2
Дана 29.09.2023.године

На основу члана 107. Закона о високом образовању Републике Србије, продекан Факултета је дана 29.09.2023. године, донела

РЕШЕЊЕ

ОДОБРАВА се ТРТИЦИ МАРКУ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 29/2014, **продужетак рока за завршетак студија у школској 2023/2024 години.**

Образложење

ТРТИЦА МАРКО, студент на студијском програму ДАС – Медицинска биохемија, поднео је захтев бр. 5/237-2 од 29.09.2023. године продекану за последипломске студије Факултета да му се одобри **продужетак рока за завршетак студија у школској 2023/2024 години.**

Продекан Факултета је разматрала захтев 29.09.2023. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против овог решења именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Решење доставити: Именованом, декану, продекану за наставу, секретару, Одсеку за наставу и студентска питања и архиви.

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ




Проф. др-Сандра Везмар Ковачевић

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
ФАРМАЦЕУТСКИ ФАКУЛТЕТ

Посл.број: 5/105

Дана 18.09.2024. године

На основу Статута Универзитета у Београду, продекан Факултета је дана 18.09.2024. године, донела

ОДЛУКУ

ОДОБРАВА се МАРКУ ТРТИЦИ, студенту Фармацеутског факултета, индекс бр. 29/2014, продужетак рока за завршетак студија у школској 2024/2025.

Образложење

МАРКО ТРТИЦА, студент на студијском програму ДАС – Медицинска биохемија, поднео је захтев број 5/105 од 18.09.2024. године продекану Факултета да му се одобри продужетак рока за завршетак студија у школској 2024/2025.

Продекан Факултета је разматрала захтев 18.09.2024. године и оценила да је захтев основан, те је донето решење као у диспозитиву.

ПРАВНА ПОУКА: Против ове одлуке именовани има право приговора декану Факултета у року од 8 (осам) дана од дана пријема истог.

Одлуку доставити: Именованој-ом, декану и Одсеку за наставу и студентска питања.

30. 09. 2024

Марија

ПРОДЕКАН ЗА ПОСЛЕДИПЛОМСКУ
НАСТАВУ
И КОНТИНУИРАНУ ЕДУКАЦИЈУ



Марија
Проф. др Сандра Везмар Ковачевић