

**Одлука Наставно-научног већа о формирању комисије за оцену  
завршене докторске дисертације**

На седници Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, одржаној дана 24.06.2015. године, одлуком бр.01-6526/3-12 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију**” кандидата Тијане Релић, у следећем саставу:

1. **проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник;
2. **проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан;
3. **доц. др Ивана Лазаревић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Београду за ужу научну област Микробиологија, члан;
4. **доц. др Славица Марковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан;
5. **проф. др Дејан Баскић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Тијане Релић и подноси Наставно-научном већу следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

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

Докторска дисертација кандидата Тијане Релић под називом „**Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију**”, урађена под менторством доц. др Гордане Костић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, представља оригиналну студију која се бави утврђивањем ризичних група деце за развој хроничних респираторних болести, на основу индивидуалних карактеристика, породичне анамнезе, постојања атопије и серумских показатеља

инфекције респираторним синцицијалним вирусом (RSV) код деце узраста до 2 године у Шумадијском региону. Ова студија дефинише детерминатне ризика за развој астме, али и указује на различите патоимунолошке механизме настанка хиперреактивности бронхијалног стабла (BHR, bronchial hyperreactivity) у дечијем узрасту, па тиме представља и базу за планирање даљих циљаних истраживања различитих ендотипова који су у основи хроничних респираторних болести деце.

Значај овог истраживања је у приказивању првих података о морбидитету од RSV инфекције у нашој земљи на реперезентативном узорку популације деце узраста до две године, као и података о учесталости и клиничким манифестацијама RSV инфекције у односу на постојање атопије. Повезаност раног испољавања BHR са RSV инфекцијом испитивана је како у односу на атопију, тако и према полу и узрастним категоријама. Резултати досадашњих истраживања утицаја вирусних инфекција и/или атопије на појаву хроничних болести доњих дисајних путева код деце, су углавном засновани на испитиваној групи хоспитализоване деце због RSV инфекције. Дизајном ове студије, која обухвата општу популацију деце узраста до 2 године превазиђена је напоменута селективност у погледу дефинисања испитиване групе, а са друге стране, увођењем *in vitro* мултитета за одређивање специфичних IgE на нутритиве и инхалаторне алергене, повећана је валидност истраживања у детерминисању IgE везане алергије. Такође, дефинисане су *cut off* вредности концентрација анти-RSV IgA и IgG као маркера појаве рецидивирања акутних и испољавања хроничних болести бронхијалног стабла у односу на атопију. Приказано је да деца која развијају хиперреактивност бронхијалног стабла и имају атопију, истовремено имају и већу склоност ка RSV инфекцији, нарочито уколико су мушког пола. У вези са тим, деца са атопијом узраста до две године су препозната као циљна група за правовремену примену мера превенције од вирусних респираторних инфекција (што би представљало примарну превенцију развоја хроничних респираторних болести у узрасту до две године) и паралелно примену мера смањења изложености детета инхалаторним алергенима (што би представљало секундарну превенцију хроничних респираторних болести у каснијем узрасту).

Утврђивање ризичних група, предикторних фактора, као и серумских показатеља RSV инфекције и атопије у најранијем узрасту као детеминанти ризика за појаву хиперреактивности бронхијалног стабла и каснији развој астме, има вишеструки значај. Прво, стварају се услови за примену препорука Светске здравствене организације на националном нивоу које се односе на рану превенцију хроничних респираторних болести са дугорочним позитивним утицајем на здравље становништва. Друго, добијени подаци омогућавају наставак циљаних истраживања у области патоимунолошких механизма настанка хроничних респираторних болести, првенствено астме у дечијем узрасту, нарочито о утицају различитих клиничких манифестација RSV инфекције на TH-2 имунски одговор код деце са предиспозицијом за атопијске болести и астму. Треће, овај рад представља основ за проспективно, лонгитудинално праћење здравственог стања деце у циљу откривања карактеристика обољевања од хроничних респираторних болести у дечијем узрасту на територији Шумадијског региона.

## **2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Прегледом литературе и увидом у биомедицинске базе података „PubMed“, „Medline“, „KOBSON“, „SCIndeks“, помоћу следећих кључних речи: „atoru“, „RSV“, „infant“, "BHR", "asthma", наилази се на велики број студија пресека као и лонгитудиналних проспективних и ретроспективних студија које се баве повезаношћу респираторних вирусних инфекција и астме. Међутим, досадашње студије највећим делом селективно укључују децу само са тешким облицима RSV инфекције, односно децу која су због ове инфекције хоспитализована, чиме се елиминише могућност испитивања протективног или предиспонирајућег значаја асимптоматских и блажих облика RSV инфекције на појаву хроничних респираторних болести у односу на атопију. Такође, у највећем броју студија атопија се најчешће дефинише на основу кожног (skin prick) теста који је у наведеном узрасту нерепродуцибилан и лажно позитиван у 50-60% и/или на основу породичне анамнезе о постојању алергијске болести која се није показала као детерминанта атопије и астме због тренда повећања броја оболелих од астме (утицај више различитих патомунолошких механизма). Ова студија заснована је на методолошки валидним параметрима инфекције и атопије, а слично истраживање до сада није спроведено на територији Републике Србије, па ни шире у нашем региону.

На основу ових података, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Тијане Релић под називом „**Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију**“ представља резултат оригиналног научног рада.

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

### **А. Лични подаци**

Тијана Релић рођена је 12.05.1963. године у Београду, где је завршила основну школу и Гимназију. На Медицинском факултету Универзитета у Београду дипломирала је 1988. године. Након завршеног Медицинског факултета 1990. године уписује специјализацију - Микробиологија са паразитологијом на Војномедицинској Академији у Београду, коју завршава 1995. године са одличним успехом. Од 1998. године ради у представништву немачке компаније Schering AG у Београду, да би 2003. године наставила рад као лекар специјалиста микробиологије са паразитологијом у Градском заводу за јавно здравље у Београду на Одсеку за серолошку и биохемијску дијагностику. Академске студије – изборно подручје – Народно здравље на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, уписала је 2007. године, а усмени докторски испит положила је у октобру 2008. године.

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

Кандидат Тијана Релић, остварила је 18 бодова по основу радова објављених у целини у међународним или домаћим часописима, бодованих у складу са важећим

Законом о високом образовању, Статутом Факултета медицинских наука и правилником о стицању звања наставника Универзитета.

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

Списак радова у часописима:

1. **Relić T, Begović-Lazarević I, Pavlović N, Ilić N, Kačarević H, Jovanović D, Kostić G, Lazarević I. Characteristics of Norovirus infection in Serbia.** Vojnosanit Pregl 2015; 72 (4):328–33. **M23=3**
2. **Relić T, Ilić N, Kostić G, Jovanović D, Tambur Z, Lazarević I. Respiratory syncytial virus infection and bronchial hyperreactivity in children up to two years of age in correlation with atopy.** Vojnosanit Pregl 2015; DOI:10.2298/VSP140930030R **M23=3**
3. Jovanović D, Ilić N, Miljković-Selimović B, Djokić D, **Relić T, Tambur Z, Doder R, Kostić G. Campylobacter jejuni infection and IgE sensitization in infant up to two years of age.** Vojnosanit Pregl 2015; 72 (2):140-7. **M23=3**

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

Наслов докторске дисертације и урађеног истраживања се поклапају. Одобрени циљеви истраживања и постављени циљеви у раду остали су у највећој мери исти. Примењена методологија истраживања идентична је са одобреном. Докторска дисертација садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Прилог.

Рад садржи 20 табела, четири слике и 15 графикана. У поглављу „Литература“ цитирано је 222 библиографске јединице стручних публикација.

У УВОДНОМ ДЕЛУ и теоријском разматрању кандидат је кратко, јасно и прецизно, користећи најсавременије податке из литературе изложио досадашња сазнања о повезаности инфекције респираторним синцицијалним вирусом (RSV) и бронхијалне хиперреактивности, односно астме у дечијем узрасту. Детаљно се описују историјат и морфолошке особине RSV, извори заразе и начин преношења инфекције, патогеност за људе, имунски одговор на вирус, клиничка слика, дијагноза инфекције, као и фактори ризика који повезују RSV инфекцију, BHR, астму и атопију. Такође се указује на непостојање епидемиолошких података на испитиваном географском подручју о учесталости и манифестацијама инфекције, предвиђајућим факторима BHR у раном детињству, као и на дилеме у литератури о повезаности атопије, респираторних инфекција и могућем, последичном испољавању BHR.

У поглављу ЦИЉЕВИ истраживања описани су конкретни задаци који су у складу са постављеним циљем, а то је утврђивање учесталости RSV инфекције у односу на

атопију, утврђивање карактеристика бронхијалне хиперреактивности код деце узраста до две године у односу на RSV инфекцију и атопију, као и утврђивање предвиђајућих фактора за развој бронхијалне хиперреактивности код деце узраста до две године.

У МАТЕРИЈАЛУ И МЕТОДАМА кандидат је детаљно и јасно изнео начин на који је формулисао методологију рада у истраживању, које представља епидемиолошко-клиничку опсервациону студију пресека са експерименталним делом на материјалу хуманог порекла *in vitro*, а спроведено је испитивањем здраве деце узраста 5-24 месеца. Присуство болести дисајних путева код деце пре укључивања у истраживање, утврђено је на основу дијагноза по Међународној класификацији болести (МКБ) у бази података Дома здравља у Крагујевцу. Квантитативном *ELISA* методом су одређене концентрације серумских анти-RSV имуноглобулина (Ig) A и IgG. За децу са налазом анти-RSV IgA и/или IgG антитела сматрано је да су имала инфекцију овим вирусом. Атопија је утврђена мерењем специфичних IgE према уобичајеним алергенима квантитативним, вишеструким *Phadiatop infant* – тестом на *Immucap-100* апарату.

РЕЗУЛТАТИ истраживања су јасно и детаљно изнети и документовани великим бројем табела (20) и графикана (15). Утврђена је учесталост присуства анти-RSV антитела код деце узраста до две године у Шумадијском округу од приближно 26%. Позитиван налаз анти-RSV антитела је чешће утврђен код деце која су имала атопију у односу на децу без атопије и у групи деце која су имала само болести горњих дисајних путева и у групи деце са болестима доњих дисајних путева. Статистички значајна разлика веће учесталости RSV инфекције код деце која су имала BHR у односу на децу без BHR забележена је само у групи атопичара. Утврђено је да серумске концентрације анти-RSV IgG могу бити маркер испољавања болести доњих дисајних путева код деце са атопијом за cut off  $\geq 20,4$  U/ml и да су ризичне групе деце која испољавају BHR: деца узраста 13-24 месеца, мушког пола и деца на вештачкој исхрани. Сва деца која су испољила BHR до узраста 5-6 месеци нису имала атопију, али је у узрасту 13-24 месеца показано да је испољавање BHR доминантно повезано са атопијом. У групи мушке деце са атопијом, RSV инфекција детерминише испољавање BHR. Такође, код деце са атопијом BHR је чешће присутан уколико су серумске концентрације анти-RSV IgA  $\geq 2,86$  U/ml и анти-RSV IgG  $\geq 20,4$  U/ml, као и у узрасту 13-24 месеца, код деце која нису дојена и која су рођена у пролеће или лето. За статистичку обраду добијених резултата коришћен је комерцијални програмски пакет *SPSS 13.0 for Windows*.

У поглављу ДИСКУСИЈА, кандидат детаљно анализира добијене резултате и пореди их са литературним подацима из ове области. Појединачно су образложени добијени резултати. Коментари добијених резултата су јасни и указују на значај даљег испитивања проблематике предвиђајућих фактора (нарочито повезаних са карактеристикама имунског одговора) за настанак RSV инфекције код деце узраста до две године.

На основу предходно изнетих чињеница, комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Тијане Релић, под називом **„Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију“**, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној и одобреној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу добијених резултата и њихове дискусије, кандидат изводи следеће закључке:

1. Деца са атопијом су чешће имала позитиван налаз анти-RSV антитела у односу на децу без атопије.
2. У групи деце која су имала позитиван налаз анти-RSV антитела утврђена је већа учесталост хроничних болести бронхија код деце са атопијом у односу на децу без атопије.
3. Серумска концентрација анти-RSV IgA  $\geq 2,3$  U/ml може бити маркер испољавања болести респираторног система код деце са атопијом узраста до 2 године, док серумска концентрација анти-RSV IgA  $\geq 2,2$  U/ml може бити маркер испољавања болести доњих дисајних путева код деце без атопије ове узрасне категорије.
4. Серумске концентрације анти-RSV IgG  $\geq 20,4$  U/ml могу бити маркер испољавања болести доњих дисајних путева код деце са атопијом.
5. У групи деце без атопије, серумске концентрације tIgE су биле више код деце са позитивним налазом анти-RSV антитела у односу на децу без анти-RSV антитела, док у групи деце са атопијом није достигнута статистичка значајност те разлике.
6. Бронхијална хиперреактивност је утврђена код 21,1% деце.
7. RSV инфекција је чешће била присутна код деце која су имала BHR у односу на децу без BHR.
8. Статистички значајна разлика веће учесталости RSV инфекције код деце која су имала BHR у односу на децу без BHR забележена је само у групи атопичара, док у групи деце без атопије није утврђена статистичка значајност те разлике.
9. Серумске концентрације анти-RSV IgA  $\geq 3,72$  U/ml и анти-RSV IgG  $\geq 19,33$  U/ml, као и tIgE  $\geq 10,44$  U/ml могу бити маркери постојања атопије код деце која имају BHR, док у групи деце са болестима доњих дисајних путева без BHR, једино се tIgE  $\geq 68,2$  kU/L може сматрати маркером атопије.
10. Вредности серумских концентрација анти-RSV IgA  $\geq 2,86$  U/ml и анти-RSV IgG  $\geq 20,4$  U/ml указују на постојање BHR код деце са атопијом.

11. Ризичне групе деце која испољавају ВНР су: деца узраста 13-24 месеца, мушког пола и деца на вештачкој исхрани, док као главне предвиђајуће факторе за испољавање ВНР препознајемо: узраст (са сваким месецом старости повећава ризик за појаву ВНР за 12% почевши од петог месеца живота) и пол (деца мушког пола имају 3,4 пута већи ризик да развију ВНР у односу на девојчице).
12. Анализа RSV инфекције и атопије по узрастним групама је показала да се са узрастом у групи деце која су имала ВНР смањује учесталост деце без атопије, а повећава број атопичара са ВНР. Код неатопичара, RSV инфекција као узрок ВНР одржавала се на 30-33% у свим узрастним категоријама, док је код атопичара са ВНР у другој години живота RSV инфекција била присутна у 85,7%.
13. Код дечака који су имали атопију RSV инфекција је била удружена са ВНР у 83,3%, док је код мушке деце без атопије, ВНР била повезана са RSV инфекцијом у само 17,4% случајева. У групи девојчица са ВНР, RSV инфекција је била присутна код 2/3 испитаница, без обзира на атопију.
14. Предвиђајући фактори за испољавање ВНР удружене са RSV инфекцијом су: атопија која повећава ризик 5,7 пута за појаву ВНР код деце са RSV инфекцијом и дијагноза ларингитиса која повећава ризик 17,7 пута за појаву ВНР код деце са RSV инфекцијом.
15. Предвиђајући фактори за испољавање ВНР код деце која нису имала RSV инфекцију су: деца мушког пола - имају 6,3 пута већи ризик да развију ВНР без RSV инфекције, деца која су имала упалу ушију - 6,5 пута ређе развијају ВНР без RSV инфекције и узраст – односно са повећањем узраста долази и до повећања ризика за појаву ВНР без RSV инфекције и то за 2,4 пута по категоријама узраста (у односу на узраст од 5-6 месеци).

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

Узевши заједно, ова докторска дисертација је пружили нова сазнања о повезаности RSV инфекције и бронхијалне хиперреактивности у односу на пол и узраст како код деце са атопијом, тако и код деце без атопије. Такође, на основу добијених *cut off* вредности серумских концентрација анти-RSV IgA и IgG отвара се могућност адекватне дијагнозе атопије и узрока развоја ВНР код деце узраста до две године, а тиме и предузимања правовремене превенције хроничних респираторних болести у свакодневној педијатријској пракси.

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

Резултати овог истраживања су делимично објављени као оригинално истраживање у часопису од међународног значаја. Планирано је и да остали резултати овог истраживања буду публиковани у неком од истакнутих часописа од међународног значаја и буду приказани на научним и стручним скуповима у форми постер или усмене презентације.



## ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног, комисија за оцену завршене докторске дисертације кандидата Тијане Релић, под називом **„Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију“**, сматра да је истраживање у оквиру одобрене тезе адекватно постављено и прецизно спроведено, да је засновано на савременим сазнањима и валидној методологији.

Комисија закључује да докторска дисертација кандидата Тијане Релић, урађена под менторством доц. др Гордане Костић, доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, представља оригинални научни допринос у разјашњењу значаја RSV као детерминанте развоја BHR код деце са атопијом, узраста до две године.

Комисија са задовољством предлаже Наставно научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију“**, кандидата Тијане Релић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

у Крагујевцу  
24.07.2015. год

### ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

---

**проф. др Марина Петровић**, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Интерна медицина, председник

---

**проф. др Предраг Чановић**, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Инфективне болести, члан

---

**доц. др Ивана Лазаревић**, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан

---

**доц. др Славица Марковић**, доцент Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан

---

**проф. др Дејан Баскић**, ванредни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, члан