

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

ПРИМЉЕНО			
Орг. јед.	Број	Прилог	Вредност
05	5829/6	-2	

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број 01-3863/3-3 од 28.03.2017. године именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Катерине Дајић** под називом:

„Утицај хиповитаминозе Д на обољевање од алергијских болести код деце“

Чланови комисије су:

1. Проф. др Миодраг Стојковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, председник;
2. Проф. др Миодраг Лукић, редовни професор-емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. Проф. др Срђан Пешић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област *Фармакологија и токсикологија*, члан;
4. Проф. др Татјана Кањевац, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан;
5. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан.

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу:

2. Извештај комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

2.1. Кратка биографија кандидата

Катерина Дајић, рођена је 27.05.1985, уписала је Медицински факултет у Крагујевцу 2004. године а дипломирала 2011. године (просечна оцена 8,84). Докторске академске студије (смер матичне ћелије у биомедицинским

истраживањима) уписала је 2013. године. Стручни завршни испит је положила 24.04.2012. године, а усмени докторски испит положила је дана 17.10.2016. године, са просечном оценом 8. У оквиру израде резултата своје докторске дисертације од 18.12.2012. године до 17.06.2013. године обавља волонтерски рад у Дому здравља Крагујевац, Станово, и у Клиничком центру Крагујевац, Центар за неонатологију-клиника за Педијатрију од 17.07.2013. године до данас.

2.2. Наслов, предмет и хипотеза докторске дисертације

Наслов: „Утицај хиповитаминозе D на обољевање од алергијских болести код деце“

Предмет: Примарна улога витамина D је у одржавању хомеостазе и константне концентрације калцијума и фосфора у плазми у садејству са паратхормоном. Недавно откриће да скоро све хумане ћелије експримирају рецептор за витамин D и да витамин D испољава плејотропне ефекте повећао је интерес за овај хормон. Епидемиолошке студије су показале да је нижа серумска концентрација хидроксивитамина D, повезана са порастом учесталости респираторних инфекција горњих и доњих дисајних путева, егзацербације астме, визинг бронхитиса, алергијског ринитиса и атопијског дерматитиса. Као потенцијални разлог за пораст инциденце алерегијских болести наводи се хиповитаминоза D. Епидемиолошки подаци су показали да преко 30% популације има снижену концентрацију витамина D у серуму. Потенцијална улога витамина D у имунском систему описана је открићем рецептора за витамин D на макрофагима, дендритичним ћелијама и активисаним T и B лимфоцитима, као и могућношћу ових ћелија да експримирају 1- α хидроксилазу.

Овом студијом ће се утврдити утицај инсуфицијенције и дефицијенције витамина D на оболевање деце од алергијских болести, утврђивање јачине повезаности просечне вредности витамина D у серуму са учесталошћу оболевања од алергијских болести код деце; провера да ли су референтне вредности концентрације витамина D у серуму, везане за метаболизам костију, релевантне за поремећаје који постоје код деце оболеле од алергијских болести, као и то која је оптимална терапијска доза и дужина спровођења терапије витамином D. На основу наведеног дефинисаће се референтне вредности витамина D за децу оболелу од алергијске болести, затим утврдити оптималне дозе витамина D3 за супституцију до нормалних вредности сходно болести, као и дужину трајања супституције сходно болести у испитиваној популацији.

Хипотезе: Снижена концентрација витамина D у серуму доводи до учесталог оболевања деце од алергијске болести; да постоји корелација између хиповитаминозе D и оболевања од алергијских болести код деце као и корелација са укупном концентрацијом IgE антитела у серуму код деце. Са друге стране, да прихваћене референтне вредности за концентрацију витамина D у серуму нису у корелацији са инсуфицијенцијом витамина D, нити са дефицијенцијом витамина D код деце са алергијским болестима.

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Катерина Дајић је објавила рад у целини, у часопису категорије M23 IF 0.277 у коме је први аутор, чиме је стекла услов за пријаву докторске дисертације:

Daјic K, Velickovic V, Djurdjevic P, Simovic AM, Stojkovic AK. Allogenic fetal stem cells transplantation to child with psychomotor retardation: Case report. *Srp Arh Celok Lek.* 2016;144(7-8):446-449 DOI: 10.2298/SARH1608446D.

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Све већа су сазнања о бројним физиолошким улогама витамина D у организму заснована на чињеници да он регулише функцију око 3% људског генома. Претраживањем доступне литературе уочено је да је број оболелих од респираторних и алергијских болести у последњих десетак година у континуираном порасту, нарочито у високо-индустријализованим земљама, код деце и млађих одраслих особа и поред тога што модерна медицина нуди бројне терапијске и превентивне стратегије. Као потенцијални разлог за пораст инциденце алергијских болести наводи се хиповитаминоза D. Своје ефекте витамин D остварује везивањем за сопствени рецептор – витамин D рецептор који је члан нуклеарне суперфамилије рецептора стероидних хормона. Комплекс хормон-рецептор преноси се до једра где се везује за специфичне делове ДНК и активира транскрипцију циљаних гена. Поред тога уочено је да витамин D испољава следећа имуномодулаторна дејства: инхибира продукцију про-инфламаторних цитокина у ћелијама урођеног имунског система и индукује синтезу антимикробног пептида - кателицидина. Инхибира продукцију IL-17 и тиме смањује активност Th17 лимфоцита који имају кључну улогу у аутоимунским болестима. Витамин D на директан и индиректан начин индукује активност T регулаторних лимфоцита – супримира проинфламаторни процес који је покренут од других ћелија имунског система. Витамин D делује имуномодулаторно и на ћелије хуморалног имунског одговора. Инхибира пролиферацију и диференцијацију B лимфоцита, а тиме на индиректан начин утиче на синтезу имуноглобулина. На основу досадашњих истраживања уочена је повезаност снижене концентрације витамина D у серуму са повећаном учесталошћу акутних респираторних инфекција, порастом стопе алергијске сензибилизације, повећаном инциденцом астме, егзацербацијом и тежином клиничке слике астме, редукијом плућне функције као и смањеним одговором на инхалиране кортикостероиде. Заједнички ризик фактори за хиповитаминозу D и пораст преваленце алергијских болести су: боравак у унутрашњој средини, смањена физичка активност и неадекватна исхрана. Позната је инверзна корелација између концентрације витамина D и укупне концентрације IgE антитела и еозинофила што је посебно важно код деце са атопијском конституцијом.

2.5. Значај и циљ истраживања

На основу прегледа литературе, нису пронађене студије које јасно дефинишу границе за дефицијенцију и инсуфицијенцију витамина D код деце оболеле од алергијских и не-алергијских болести респираторног система, нити које су оптималне дозе витамина D3 за супституцију до нормалних вредности витамина D за наведене поремећаје. Такође још увек није дефинисано колико је оптимално време супституције витамином D сходно индикацији, као и које су карактеристике фенотипа астме повезане са хиповитаминозом D.

Циљеви ове студије ће дати одговоре на питања 1) да ли, коме и када радити скрининг за хиповитаминозу D и 2) да ли супституцијом витамина D можемо да постигнемо корекцију имунског одговора у опсервираним алергијским и не-алергијским болестима код деце?

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

На основу досадашњих истраживања уочена је повезаност снижене концентрације витамина D у серуму са повећаном учесталošћу акутних респираторних инфекција, порастом стопе алергијске сензибилизације, повећаном инциденцом астме, егзацербацијом и тежином клиничке слике астме, редукцијом плућне функције као и смањеним одговором на инхалиране кортикостероиде. Заједнички ризик фактори за хиповитаминозу D и пораст преваленце алергијских болести су: боравак у унутрашњој средини, смањена физичка активност и неадекватна исхрана. Позната је инверзна корелација између концентрације витамина D и укупне концентрације IgE антитела и еозинофила што је посебно важно код деце са атопијском конституцијом.

Дневне потребе за витамином D зависе од узраста детета, односно од посебних стања као што су повећана физичка активност и болести. Концентрација витамина D одређује се мерењем концентрације циркулишућег метаболита 25, хидрокси витамина D у серуму. Концентрација 25, хидрокси витамина D зависи од његове укупне количине: ендогено синтетисаног и унетог храном. На основу досадашњих истраживања сматра се да је оптимална серумска концентрација витамина D за метаболизам костију изнад 30 ng/ml. Да би витамин D остварио своја имуномодулаторна дејства, доступни подаци из литературе наводе да је неопходно да његова концентрација у серуму буде изнад 40 ng/ml. Хиповитаминоза D се јавља у два облика: инсуфицијенција, у којој је серумска концентрација витамина D у распону од 20-30 ng/ml и дефицијенција, у којој је серумска концентрација нижа од 20 ng/ml. На основу досадашњих истраживања за метаболизам костију препоручује се следећа интерпретација концентрације витамина D у серуму: за дефицијенцију мање од 12 ng/ml, за инсуфицијенцију 12-20 ng/ml и за препознатљиву довољност више од 29 ng/ml.

С обзиром на поменути значај и повезаност овог витамина са учесталošћу респираторних и алергијских болести, разумљиви су разлози због којих се данас у многим земљама, па и у нашој, рутински одређује концентрација витамина D у серуму и спроводи његова суплементација. Претраживањем доступне литературе нису пронађене студије које јасно дефинишу границе за дефицијенцију и инсуфицијенцију витамина D код деце оболеле од алергијских и не-алергијских болести респираторног система, нити

које су оптималне дозе витамина D3 за супституцију до нормалних вредности витамина D за наведене поремећаје.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

У зависности од фаза ова студија ће представљати клиничку опсервациону, ретроспективну, кохортну (прва фаза), аналитичку, проспективну, интервентну (друга фаза), као и *case-control* студију (трећа фаза).

2.7.2. Популација која се истражује

Студија ће обухватити пацијенте оба пола, узраста од рођења до 18-те године живота који су били хоспитализовани на Клиници за Педијатрију, КЦ "Крагујевац" у периоду од јануара 2011 до јуна 2016 године. У студију ће бити укључена деца која су била на стационарно-хоспиталном лечењу и/или кроз Дневну болницу (сходно клиничкој слици нису захтевала стационарно лечење или су дошла ради евалуације стања основне болести). Узорак испитаника биће груписан, "погодан" и узастопан јер ће се испитаници посматрати кроз дужи временски период (неколико месеци) кроз једно до два годишња доба. У студију ће бити укључена сва деца која имају макар једно од следећих оболења: астма, алергијски ринитис, атопијски дерматитис, уртикарија, алергија на храну, *wheezing bronchitis*, упала плућа или брохиолитис. За груписање деце узете се завршна дијагноза са којом су деца била отпуштена кући.

2.7.3. Узорковање и варијабле

Поред историје болести, прикупљаће се следећи подаци: антропометријске карактеристике испитаника (телесна маса, телесна висина, *body mass index*), крвна слика са леукоцитарном формулом, C-реактивни протеин, алкална фосфатаза, из јонограма-концентрација калцијума и фосфора у серуму, укупни IgM, укупни IgG, укупни IgA, укупна IgE антитела, аспират на културу, брис ждрела на културу, брис носа на културу, титар IgM антитела на *Mycoplasma pneumoniae*, алерго кожни тест по *Prick*-у на нутритивне и инхалаторне алергене, спирометријска процена плућне функције са мерењем укупног респирацијског отпора, форсираног виталног капацитета и форсираног експираторног волумена у првој секунди, као и серумска концентрација 25 - хидрокси витамина D. Остале варијабле које ће се узети у обзир: старост детета, пол, телесна тежина, телесна висина, индекс телесне масе, годишње доба када је вршено мерење концентрације витамина D у серуму, суплементација витамином D до 6 недеља пре мерења, исхрана (намирнице богате или обогаћене витамином D: риба, рибље уље, млеко и млечни производи, бутер, говеђа цигерица, ђус), коморбидитет (алергија на кравље млеко, гојазност), изложеност сунцу и социо-економски услови.

2.7.4. Снага студије и величина узорка

Одређивање узорка биће вршено употребом компјутерског програма G* power 3.1.9. при чему ће бити дефинисани почетни параметри за снагу студије 80% и вероватноћа грешке првог типа (α) од 0,05 за двосмерно тестирање хипотезе. Средња вредност концентрације витамина D у серуму на основу доступне литературе износила је 16,6 ng/ml са стандардном девијацијом (SD) од $\pm 8,5$ ng/ml. Средња вредност укупне концентрације IgE антитела у серуму у доступној литератури износила је 236,4 IU/ml са стандардном девијацијом од $\pm 323,2$ IU/ml. На основу наведених параметара применом t-теста израчуната је потребна величина узорка од најмање 64 пацијената. Међутим, с циљем веће статистичке значајности резултата број пацијената укључен у студију биће удвостручен.

2.7.5. Статистичка обрада података

Комплетна статистичка обрада података биће вршена помоћу стандардног статистичког софтвера SPSS *Statistic* верзија 19.0. Пре статистичке обраде података прво ће бити испитана правилност расподеле добијених вредности. За статистичку обраду података користиће се мере дескриптивне статистичке методе за континуиране варијабле: мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере веријабилитета (стандардна девијација), минимална и максимална вредност. Категоријалне варијабле биће приказане као апсолутни и релативни бројеви. Провера нормалности расподеле за континуиране варијабле вршиће се применом коефицијента варијације и тестовима: *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk*-ов. За тестирање хипотезе средњих вредности континуалних варијабли које имају нормалну расподелу користиће се *Studentov t* – тест за независне узорке и за тестирање разлике између две групе, а за поједине разлике између три или више група користиће се *ANOVA* (једносмерна анализа варијансе) односно алтернативни непараметријски тестови за резултате које не прате нормалну расподелу, за поређење између две групе *Mann-Whitney-U* тест и за поређење између три или више група *Kruskal-Wallis*-ов тест. За испитивање повезаности користиће се *Pearson-ov* коефицијент линеарне корелације. Када дистрибуција вредности обележја не испуњава захтеве нормалне расподеле користићемо *Spearman*-ов коефицијент корелације. Резултати ће се сматрати значајним ако је p мањи од 0,05%.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Резултати ове студије могу да помогну при дефинисању учесталости и тежине хиповитаминозе D код деце оболеле од алергијске и респираторне болести. Утврдиће се релевантност референтних вредности хиповитаминозе D везане за поремећај метаболизма костију у односу на вредности хиповитаминозе D везане за оболевање од алергијске или респираторне болести. Остварење овог циља омогућиће дефинисање референтне вредности инсуфицијенције витамина D у серуму за децу оболелу од алергијских и респираторних болести. Сходно болести, утврдиће се оптимална доза витамина D3 за супституцију до нормалних вредности, као и дужину трајања супституције у испитиваној популацији.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Знања стечена у овом истраживању могу да дефинишу границе за дефицијенцију и инсуфицијенцију витамина D код деце оболеле од алергијских и не-алергијских болести респираторног система, као и да се одреди оптимална доза витамина D3 за супституцију до нормалних вредности витамина D за наведене поремећаје. Анализом узорака одређује се оптимално време супституције витамином D као и корекција имунског одговора у опсервираним алергијским и не-алергијским болестима код деце.

3.0 Предлог ментора

За ментора ове студије предлаже се проф. др Анђелка Стојковић, ванредни професор факултета Медицинских наука у Крагујевцу, ужа научна област педијатрија. Проф. др. Анђелка Стојковић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Анђелке Стојковић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Stojković A, Simović A, Bogdanović Z, Banković D, Poskurica M. Clinical trial/experimental study (consort compliant): Optimal time period to achieve the effects on synbiotic-controlled wheezing and respiratory infections in young children. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144(1-2):38-45. doi: 10.2298/SARH1602038S
2. Dajić K, Veličković V, Djurdjević P, Simović AM, Stojković AK. Allogeneic fetal stem cell transplantation to child with psychomotor retardation – A case report. *Srp Arh Celok Lek* 2016;144(7-8):446-449 doi: 10.2298/SARH1608446D
3. Simovic AM, Stojkovic AK, Dejan JM, Savic D. Is it Possible to Predict Mortality in Preterm Neonates, Based on a Single Troponin I Value at 24 h? *Indian J Pediatr* 2016; 83(5):466-7. doi: 10.1007/s12098-015-1887-z
4. Simovic A, Stojkovic A, Savic D, Milovanovic D. Can a single lactate value predict adverse outcome in critically ill newborn? *Bratisl Lek Listy* 2015;116(10):591-5. doi: 10.4149/BLL_2015_115
5. Stojković A, Radlović N, Vuletić B, Nestorović B, Obradović S, Leković Z, Vujić A. Presentation of an Infant with Nutritional Deficit Dermatitis as the Initial Manifestation of Cystic Fibrosis. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141(11-12):810-813. doi: 10.2298/SARH1312810S
6. D.M. Savić, N.D. Stojanović, V.D. Stanković, A. K. Stojković, D.S. Čanović, S. M. Ninković, B. Z. Milošević, A. M. Cvetković. Case report: Subcutaneous fat necrosis in newborns. *Med Glas (Zenica)* 2012; 9(2): 429-431.

7. Stojković-Andjelković A, Obradović S, Vuletić B, Radlović N. Change of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children. *Srp Arh Celok Lek* 2011; 139(5- 6):316-321.
8. Stojković-Andelković A, Obradović S, Vuletić B, Radlović V. Position of anticholinergic drugs in the treatment of childhood asthma. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(5-6):379-386.
9. Pantović F, Stojković A, Paunović M, Savić D, Bušetić-Simović A. Case report: Diaphragmatic defect or pulmonary sequestration in a five-year-old boy. *Med Glas (Zenica)* 2013; 10(2):403-404.
10. A. Simovic, A. Stojkovic. Correlation Level of Cardiac Troponin-I with Total Duration of Oxygen/ Ventilator Therapy in the Term New-borns with Respiratory Distress. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2014; 2: 172 doi: 10.4172/2329-9517.1000172

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: педијатрија.

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др Миодраг Стојковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, председник;
2. Проф. др Миодраг Лукић, редовни професор-емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;
3. Проф. др Срђан Пешић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научни област *Фармакологија и токсикологија*, члан;
4. Проф. др Татјана Кањевац, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан;
5. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан.

Закључак и предлог комисије

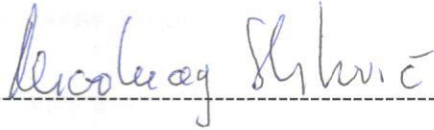
На основу досадашњег научно-истраживачког рада и остварене публикације, кандидат Катерина Дајић испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања је прецизно постављен, а научна методологија је јасна и прецизна.

Комисија сматра да ће предложена докторска теза имати значајан научни и практични допринос у намери да се утврди утицај инсуфицијенције и дефицијенције витамина D на оболевање деце од алергијских болести, утврђивање јачине повезаности просечне вредности витамина D у серуму са учесталошћу оболевања од алергијских болести код деце; провери да ли су референтне вредности концентрације витамина D у серуму, везане за метаболизам костију, релевантне за поремећаје који постоје код деце оболеле од алергијских болести, као и то која је оптимална терапијска доза и дужина спровођења терапије витамином D. Добијени резултати требало би да укажу на утицај хиповитаминозе D на повећање броја оболеле деце од алергијске болести и да се супституцијом витамина D успоставља боља контрола алергијске болести код деце.

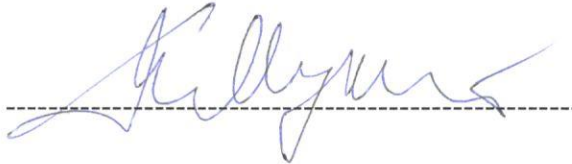
Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата Катерине Дајић под називом „*Утицај хиповитаминозе D на оболевање од алергијских болести код деце*“, и одобри њену израду.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ


1. Проф. др Миодраг Стојковић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Генетика*, председник;



2. Проф. др Миодраг Лукић, редовни професор-емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан;



3. Проф. др Срђан Пешић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научни област *Фармакологија и токсикологија*, члан;



4. Проф. др Татјана Кањевац, ванредни професор Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Дечја и превентивна стоматологија*, члан;



5. Проф. др Марија Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Микробиологија и имунологија*, члан.