

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број:01-3-98 од 10.02.2021. год., именована је Комисија за оцену научне заснованости и подобности теме и кандидата др Љиљане Крсмановић за израду докторске дисертације под насловом "**Повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике, коморбидитетима и квалитетом живота код адолесцената са алергијским ринитисом**" (у даљем тексту: Комисија)у следећем саставу:

- Проф.др Дејан Бокоњић, редовни професор, УНО Педијатрија, Медицински факултет Фоча, коментор и председник Комисије;

- Доц.др Зоран Дудварски, доцент, УНО Оториноларингологија са максилофацијалном хирургијом, Медицински факултет Београд, члан Комисије;

- Доц.др Бојан Јоксимовић, доцент, УНО Физиологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије.

Комисија је прегледала пријаву теме докторске дисертације и о томе подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву следећи

ИЗВЈЕШТАЈ

О НАУЧНОЈ ЗАСНОВАНОСТИ И ПОДОБНОСТИ ТЕМЕ И КАНДИДАТА ЗА ИЗРАДУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

ПОДАЦИ О ФАКУЛТЕТУ¹:
1. Назив и сједиште факултета
Медицински факултет Фоча
2. Податак о матичности факултета за научну област из којој припада дисертација
Научна област: Медицинске и здравствене науке; Научно поље: Клиничка медицина; Ужа научна област: Оториноларингологија
3. Податак да је факултет имао организован магистарски студиј из научне област којој припада дисертација
Интегрисани студијски прогам медицине

³Правилник о поступку давања сагласности за приједлог теме докторске дисертације и на извјештај о урађеној докторској дисертацији, 2005. године(све радове наводити по Харвардском или АПА систему навођења литературе; обавезна достава фотокопија радова)

ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ

1. Кратка биографија кандидата

Љиљана Крсмановић је рођена 24.11.1985. године у Ужицу, Република Србија. Основну школу сам завршила у Прибоју (Република Србија), а средњу Медицинску школу у Ужицу. По завршетку средњег образовања награђена је признањем за ученика генерације. Медицински факултет у Фочи је уписала 2004. године и исти завршила априла 2011. године са просечном оценом 8,47. По завршетку студија, од јуна 2011. године је запослена у Универзитетској болници Фоча. Радила је као клинички лекар до новембра 2012. године, када добија специјализацију из оториноларингологије. Две године специјализантског стажа похађала је у матичној установи, а завршне две године специјализације у Клиничком центру Београд у Клиници за Оториноларингологију и максилофацијалну хирургију, КБЦ Земун-Клиника за оториноларингологији и у Институту за здравствену заштиту мајке и детета “Др Вукан Чупић”. Током специјализације је похађала четворогодишњу “Летњу школу из оториноларингологије” у Новом Саду и активно учествовала на курсу “Ларингомикроскопска хирургија”, као и на два курса из “Дисекције темпоралне кости”-Нови Сад, као и на курсу Америчко-аустријске фондације одржаног у КБЦ “Ребро”-Загреб („Дисекција темпоралне кости“). Специјалистички испит је положила 08.12.2016. године са највишом оценом. Асистент је на Медицинском факултету у Фочи, Универзитета И. Сарајево, Катедра за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију од 2017. године. Апсолвент је трећег циклуса студија на Биомедицинским наукама-исте уписала децембра 2016. године на Медицинском факултету у Фочи. Члан је Лекарске коморе Р. Српске, Удружења оториноларинголога Р. Српске и Друштва доктора Р. Српске.

2. Подобност кандидата да одговори на постављени предмет, циљ, задатке и хипотезе

Приступ докторској дисертацији, кандидат др Љиљана Крсмановић, схватила је веома озбиљно. Јасно је указала на проблем истраживања, прецизно поставила циљеве и усагласила их са хипотезама. Планирани метод рада је научно заснован и може допринети разрешењу научног проблема, те у потпуности одговорити на постављене циљеве и хипотезе истраживања. Кандидат је подобан за израду докторске дисертације и има јасну визију доприноса научно-истраживачком раду и примене добијених резултата у сврхе унапређења јавног здравља.

3.Најмање 2 научна рада - библиографске јединице² кандидата из области на коју се односи тема докторске дисертације објављене у водећим националним часописима

1. **Krsmanović Lj**, Šolaja S, Turuntaš V. Orbitalne komplikacije akutnog rinosinuzitisa kod dece - prikaz slučaja. Biomedicinska istraživanja 2020; 11(1):96–101

2. **Krsmanović Lj**, Šolaja S, Arsović N, Joksimović B, Dudvarski Z, Šolaja G. The incidence of anxiety in patients with chronic subjective tinnitus. (оригинални-научни рад, прихваћен за штампање у часопису „Биомедицинска истраживања“ у броју 1, волумен 12, 2021 године).

ПОДАЦИ О ДИСЕРТАЦИЈИ

Назив дисертације : „**Повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике, коморбидитетима и квалитетом живота код адолесцената са алергијским ринитисом**”

Научна област/ ужа научна област(текст); УДК

Медицинске и здравствене науке/ Оториноларингологија

4. Предмет и значај истраживања

Алергијски ринитис (engl. Allergic Rhinitis, AR) је локална, симптоматска, која је посредована имуноглобулином Е (IgE) запаљенска реакција слузокоже носа. AR је глобални здравствени проблем који има тенденцију свакодневног пораста и узрокује широко распрострањену инвалидност утицајем на социјални и емотивни живот појединца, школске активности, свакодневни рад, поремећај сна и, уопштено говорећи, доводи до смањења квалитета живота. Профил симптома AR разликује се код деце у односу на одрасле. У студији спроведеној на деци, адолесцентима и одраслима уочено је да клиничком сликом доминирају окуларни симптоми, перципирани као најнеугоднији и директно повезани са лошим квалитетом живота адолесцента и млађе деце у односу на старије. Са друге стране, запушеност носа и бистра секреција је симптоматологија која је чешће присутна код одраслих у односу на млађе старосне групе. У погледу тежине клиничке слике деца и адолесценти имају средње тешки и тешки облик AR чешће у односу на одрасле, а у компарацији са истом старосном групом и чешће коморбидитете као што су АА, ринокоњуктивитис и атопијски дерматитис.

5. Циљ и задаци у дисертацији

Главни циљеви у овој студији дефинисани су на следећи начин:

1. Испитати квалитет живота деце узраста од 12 - 17 година применом општих (16D и EQ-5D-3L) и специфичних упитника: AdoRQLQ и упитника за процену квалитета живота деце с астмом (engl. Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PAQLQ).
2. Одредити преваленцију AR у узрасту од 12-17 година на територији општине Фоча.
3. Одредити концентрацију цитокина (IL-1 β , IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , CCL2 /MCP-1/, IL-6, CXCL8 /IL-8/, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33) у носном секрету испитаника и утврдити повезаност између њихових нивоа у односу на основне групе (AR, неалергијски ринитис и здрави адолесценти).
4. Испитати повезаност нивоа цитокина у испитаника са AR у односу на тежину клиничких манифестација, присуством коморбидитета и квалитетом живота.

6. Хипотезе докторске дисертације

Радне хипотезе:

У циљу решавања неких од научних проблема поставили смо следеће:

Ниво проинфламаторних цитокина је већи у носном секрету адолесцената са AR и коморбидитетима, у односу на адолесценте без AR и коморбидитета, адолесцената са неалергијским ринитисом и контролних испитаника адолесцентне популације

7. Актуелност и подобност теме докторске дисертације

Предложена докторска дисертација се бави испитавањем повезаности нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике и коморбидитетима. AR је глобални здравствени проблем који има тенденцију свакодневног пораста и узрокује широко распрострањену инвалидност утицајем на социјални и емотивни живот појединца, школске активности, свакодневни рад, поремећај сна и, уопштено говорећи, доводи до смањења квалитета живота. Према подацима Светске Здравствене Организације (engl. *World Health Organization*, WHO) AR се налази на четвртм месту по учесталости међу хроничним болестима. Преваленција AR у свету обухвата 5-50% популације. Процењује се да више од 400 милиона људи има AR, а код чак 17-23% особа AR није дијагностикован.

Преваленција зависи и од географске локације и степена урбанизације, а највећа учесталост је међу дечијом популацијом. AR и алергијска астма (engl. Allergic Asthma, AA) су најчешћа хронична запаљенска стања међу респираторним обољењима и најчешће, у клиничком и патофизиолошком смислу, повезани поремећаји обухваћени концептом “јединственог дисајног пута” (engl. united airway disease, UAD) заснованог на дијагностичким и терапијским импликацијама. Сматра се да у једној популацији 38% особа са AR има AA и око 78% пацијента са астмом има AR. Процењује се да је око 9,5% педијатријских пацијената оболело од астме, док је преваленција AR у истој популацији од 8,5% до 14,6%.. Последњих деценија широм света инциденција AR је у сталном порасту, нарочито међу становништвом у западним земљама. Излагање алергенима може довести до хиперреактивности различитих ћелија. Хиперреактивност укључује регрутовање еозинофила, активирање мастоцита, DCs, епидермалних кератиноцита, лимфоцита и пехарстих ћелија у различитим деловима дисајних путева. Ове активираним имунске ћелије покрећу каскаду локалних и системских инфламацијских реакција, али реакција које имају протективно својство у погледу смиривања запаљења. Код сензибилисаних особа, алергени удахнути из спољашње средине пролазе кроз епителне ћелије носне слузокоже након чега се везују за IgE антитела на мастоцитима распоређеним у слузници носа. Као одговор на реакцију антиген-антитело, хемијски медијатори, попут хистамина и пептидних леукотријена (engl. peptide leukotrienes, LTs), ослобађају се из мастоцита. Они надражују сензорне нервне завршетке и крвне судове носне слузокоже и провоцирају кијање, воденасту секрецију из носа-ринореју и оток слузнице носа (зачепљење носа). Ово је рана фаза инфламацијског одговора. Различите инфламацијске ћелије, попут активираних еозинофила, инфилтришу носну слузницу изложеним антигенима као одговор на дејство цитокина, хемијских медијатора и хемокина. Леукотријени, које производе ове инфламацијске ћелије, изазивају отицање носне слузокоже. Ово је касна реакција и обично се виђа 10 сати након излагања антигену. Цитокини произведени од имунских ћелија учествују у настанку хиперсензитивних болести: AR, AA, атопијског дерматитиса (engl. Atopic Dermatitis, AD) и алергија на храну (енгл. food allergy, FA). Две подврсте помоћничких (T helper-Th) ћелија (Th1 и Th2) играју важну улогу у настанку и прогресији хиперсензитивних болести. Ове имунске ћелије производе низ цитокина, за које је утврђено да изазивају низ проинфламацијских реакција, али и реакција које имају супротне анти-инфламацијске ефекте. Исход зависи од баланса ових цитокина и биомолекула.

8. Преглед стања у подручју истраживања (код нас и у свијету)

Последњих деценија широм света инциденца АР је у сталном порасту, нарочито међу становништвом у западним земљама. АР и АА су тип педијатријских болести дисајних путева (engl. pediatric allergic airway disease, PAA) које имају велики утицај на поремећај пажње (engl. attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD) што временом доводи до погоршања умора, раздражљивости и поремећаја квалитета сна. Тако су Yamasaki и сар. (6) указали на бројне негативне ефекте кључне за когнитивне функције, социјално понашање и школске перформансе. Иако се зна да је у основи алергијских болести Th2 посредован запаљенски одговор, до сада није познато шта је то што покреће локалну продукцију цитокина и инфилтрацију слузокоже носа различитим инфламацијским ћелијама након излагања стимулишућем алергену/антигену. Ефекат релевантних микробиолошких компоненти алергена на карактер имунски посредованог запаљенског одговора у сезонском и перенијалном ринитису није проучаван. С тога, Vergougnan и сар. сматрају да би значајан допринос у откривању патогенетских механизма АР био проучавање имунобиологије носног секрета и епитела код особа с АР. Слично су показали и Chowdhuri и сар. који су истраживали повезаност нивоа секреторних цитокина и инфламацијских ћелија и њихов утицај на квалитет живота адултне популације оболеле од АР. Неколико досадашњих студија је истраживало повезаност инфламацијских ћелијских маркера и симптома АР одраслих. Ови и ранији објављени радови су сугерисали да може постојати веза између доминатне симптоматологије АР и профила цитокина, али до сада није расветљено шта је кључно за покретање цитокина, локалног инфламацијског одговора ендоназалне слузокоже и индуковање симптома АР који значајно ремете квалитет живота оболелих.

9. Значај истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Сматрамо да је веома важно спровести ово истраживање из више разлога: мерењем концентрације проинфламаторних и инфламаторних цитокина у носном секрету добиће се подаци о стању инфламације и току запаљенске болести слузнице горњих дисајних путева; испитавање повезаности нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике АР код деце школског узраста; формирање анамнестичког упитника за утврђивање присуства и интензитета тегоба повезаних с АР; а у циљу смањења појаве коморбидитета (коњуктивитиса, астме, хроничног риносинуситиса, секреторног отитиса, носно-синусних полипоза, итд.) постављања ране дијагнозе, правовременог и адекватног лечења.

10. Веза са досадашњим истраживањима

Имајући у виду резултате досадашњих истраживања, врло су оскудни подаци о утицају AR на квалитет живота оболелих, повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике и коморбидитетима. Свеобухватно, то је проблем који у литератури није довољно истражен. Иако постоје опречна мишљења у вези појединих цитокина и њиховој улози у патогенези AR, нема довољно података о њиховој повезаности са тежином болести и потенцијалним функционалним импликацијама у педијатријској популацији. То намеће потребу за одређивање профила и концентрације цитокина у носном секрету што нам може помоћи да индиректно разумемо механизме укључене у настанак запаљенских промена слузокоже, клиничке манифестације болести и настанак коморбидитета (коњуктивитис, риносинуситис, носносинусна полипоза, хронични секреторни отитис, астма). Потребно је истражити њихов допринос ради бољег разумевања болести, као и будуће терапијске опције.

11. Методе истраживања и инструменти (опрема)

Студија је планирана као иницијална студија пресека током које ће се спровести клиничко, епидемиолошко и лабораторијско истраживање. Студија ће обухватити циљну популацију коју чине адолесценти, деца узраста од 12-17 година на територији општине Фоча. Сви испитаници који ће учествовати у студији биће упознати са сврхом и поступком испитивања, а од оца и/или мајка или неког другог старатеља ће се тражити писмена сагласност. Истраживање ће бити рађено у складу са Хелсиншком декларацијом и по принципима Добре клиничке праксе. Узорак ће бити пригодан. Ми смо на тај начин изабрали све ученике основних и средњих школа на територији општине Фоча (укупно око 600 деце) узраста од 12-17 година. Потом ће се из три стратума (од седмог до деветог разреда) у основним и у средњим школама (од првог до трећег разреда), у другој фази истраживања, одабрати по четири одељења на случајан начин. Финално, у трећој фази ће из тих одељења простим случајним узорком одабрати 50% ученика који ће бити укључени у наше истраживање (укупно око 300 деце). Учесници студије ће бити подељењи у три групе. Прва група ће обухватити децу са дијагнозом AR, другу групу сачињаваће испитаници са неалергијским ринитисом, а трећа контролна група обухватиће здраву децу (испитаници без симптома и знакова AR, негативним подацима у породичној анамнези на атопијске болести). Клинички део нашег истраживања спровешће се у Универзитетској болници у Фочи. Састојаће се од клиничког локалног оториноларинголошког прегледа и кожног „прик“ тестирања. Код деце са сумњом на постојање коморбидитета, хроничног секреторног отитиса и астме, споводиће се додатне дијагностичке процедуре (аудиометријско испитивање слуха, мерење импеданце

средњег ува (тимпанометрија), преглед дечијег пулмолога (уз процену плућне функције). Дијагноза алергијског ринитиса ће се постављати на основу позитивних резултата кожног „прик“ тестирања (индурација на кожи већа од 3 милиметра у дијаметру у односу на негативну контролу). Кожно „прик“ тестирање ће се спроводити код свих испитаника ван сезоне полена на стандардне инхалационе алергене у Дерматолошко-алерголошкој амбуланти Универзитетске болнице Фоца. Дијагноза неалергијског ринитиса поставиће се код деце са симптомима и знацима АР, негативним кожним „прик“ тестовима и цитолошком анализом узоркованог бриса обе носнице на еозинофиле (Биохемијска лабораторија Универзитетске болнице Фоца) под условом да деца више од петнаест дана нису користили капи у нос (деконгестивне спрејеве или капи, локалне антибиотске или кортикостероидне капи и/или интраназалне топикалне кортикостероиде). Приликом посете оториноларингологу од свих учесника у студији прикупиће се и уобичајени анамнестички подаци (дужина трајања симптома, пол, телесна маса и висина, подаци о атопијским болестима у породици, пасивни/активни пушачи), обавиће се клинички ОРЛ преглед и узорковаће се секрет из носа у којем ће се мерити ниво цитокина, као и брис носа у циљу одређивања присуства еозинофила у истом. Клинички ОРЛ преглед обухватиће преглед ува отомикроскопом (отомикроскопија), носа и грла стандардним методама прегледа. У циљу процене присуства знакова и коморбидитета АР процењиваће се изглед слузокоже носа (бледа/бледоливидна), носних конхи (присуство/одсуство едема), присуство/одсуство полипоидних израштаја и секрета у носним ходницима, постназално сливање секрета, периорбитални едеми и колоритет коже доњих очних капака. Од свих испитаника узорковаће се секрет из носа коришћењем апсорпционе технике, уз употребу дрвених штапића са ватом на врху, који ће се држати у носној дупљи иза места споја коже и слузнице током 60 секунди, а на апарату проточном цитометру, мериће се концентрације тринаест цитокина (IL-1 β , IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , CCL2 /MCP-1/, IL-6, CXCL8 /IL-8/, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33) коришћењем комерцијалног кита, према упутствима произвођача (27, 31, 32). Узорковани брисеви носног секрета ће се стављати у епендорф епрувету, запремине 2mL, која има 1mL трансфер медијума (фосфатно пуферисани физиолошки раствор са 50 μ g/mL гентамицина, 340U/mL пеницилина Г и 500 μ g/mL фунгизона) током 30 минута, због дифундовања цитокина у трансфер медијум, а затим ће се држати на температури од 4°C током максимално 2 часа. Носни секрет ће се центрифугирати на 1000 обртаја у минути током 10 минута у циљу одвајања ћелијских компоненти. Након центрифугирања, сеупернатант ће бити смештен и замрзнут на -70°C до детекције цитокина. Одређивање концентрације цитокина ће бити рађено у Центру за биомедицинске науке, у

лабораторији за имунологију и биологију ћелије на Медицинском факултету у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву. Такође, од свих испитаника ће се узорковати брис носа на еозинофиле уз употребу дрвених штапића са ватом на врху, 2-3 пута кружним покретима дуж медијалне површине доње носне шкољке, а узорак ће потом бити размазан на прозирно стакло. Након бојења по May Grunwald и Giemsa, назални размази ће се посматрати светлосним микроскопом („Olympus CH30 RF 200“, Objective 160x). Цитолошком анализом сваког узорка носног секрета, у Биохемијској лабораторији Универзитетске болнице у Фоћи, утврђиваће се присуство и бројност еозинофилних гранулоцита. Код деце код којих се на основу клиничког локалног отомикроскопског прегледа (нејасни анатомски детаљи на бубној опни, секрет иза бубне опне), постави сумња на постојање хроничног секреторног отитиса спровешће се додатно аудиометријско испитивање слуха тоналном лиминарном аудиометријом и мерење импеданце средњег ува тимпанометријом. Тонална лиминарна аудиометрија је квантитативна, субјективна метода испитивања слуха чистим тоновима различитог интензитета и фреквенције у циљу утврђивања прага слуха. Биће извођена стандардним поступком на клиничком аудиометру („СИБИЛМЕД АЦ50-Б“) у акустички изолованој кабинџи. Праг слуха ће се утврђивати за фреквенције 250, 500, 1000, 2000, 4000 и 6000 Hz, за коштану и ваздушну водљивост. Тимпанометрија је објективна метода испитивања функције кондуктивног система средњег ува током промене ваздушног притиска у средњем уву. Приликом извођења ове методе процењује се интегритет бубне опне и функционалност средњег ува. Изводиће се тимпанометром МТ 10 („Interacoustics“). Код деце код којих се, на основу анамнестичких података (вишемесечни надражајни и сув кашаљ, присутан и током ноћи, праћен повремено „пискањем“ или „звиждањем“ у грудима, уз убрзано и отежано дисање, осећај стезања у грудном кошу, гушења и недостатка ваздуха), постави сумња на постојање коморбидитета доњих дисајних путева спровешће се додатна пулмолошка обрада и процењиваће се плућна функција спирометријским тестирањем приликом посете дечијем пулмологу. Епидемиолошки део наше студије подразумеваће прикупљање података посредством упитника који ће деца (учесници студије) попунити приликом оториноларинголошког (ОРЛ) прегледа. У истраживању ће бити примењени општи упитници за утврђивање квалитета живота (16D и EQ-5D-3L) и специфични упитници за процену квалитета живота код деце с АР узраста од 12-17 година-AdolRQLQ. Испитаће се поузданост ових упитника, као и квалитет живота здраве деце, деце са хроничним алергијским и неалергијским ринитисом. За процену квалитета живота код деце са алергијском астмом примењиваће се специфични упитник-РАQLQ. С обзиром да упитници AdolRQLQ и РАQLQ културолошки нису

адаптирани, према међународној, опште прихваћеној методологији за превод, валидацију и културолошку адаптацију упитника за процену квалитета живота повезаним са здрављем (eng. Health-Related Quality of Life, HRQoL), употребиће се стандардна, „back translation” методологија за израду српске верзије упитника. Културолошка адаптација ће се састојати из следећих корака:

1. Први корак ће укључивати превођење оригиналне верзије упитника са енглеског на српски језик од стране два професионална, независна преводиоца (енг. „forward translator”). Добијена два превода ће усагласити независни лектор тако да и семантички и концептуално одговарају оригиналној верзији упитника. Тако ће се добити јединствена верзија на српском језику.
2. У другом кораку ће бити учињен повратни превод усаглашене верзије (енг. „backward translation”) на енглески језик од стране независног преводиоца који течно говори српски језик, али коме је матерњи језик енглески.
3. Потом ће се оба превода послати творцу упитника на проверу и евентуалне корекције.
4. Четврти корак ће подразумевати „Cognitive debriefing”, који ће бити учињен на 10 пацијента са хроничним ринитисом ради провере да ли има неких нејасноћа у упитнику или сугестија.

Анамнестички подаци о симптомима AR ће се (на основу субјективног система бодовања за оцењивање тежине четири симптома пацијената с AR: запушеност носа, кијавица, цурење из носа и свраб у носу) процењивати код особа с дијагностикованим AR упитником под називом укупан скор четири симптома (engl. Total 4 Symptom Score, T4SS). На основу интензитета симптома, тежина клиничке слике деце оболеле од AR биће процењена као лака, средње тешка и тешка.

Критеријуми за укључивање испитаника у студију:

- Испитаници старости од 12-17 година на територији општине Фоча с присутним симптомима и знацима хроничног запаљеног обољења горњих дисајних путева.

Критеријуми за искључивање из студије:

- Испитаници који се од раније лече због AR или због неког другог обољења користе антихистаминике и/или системске, инхалаторне или топикалне кортикостероиде и/или локалне и системске деконгестиве, локалне и/или системске антибиотике.
- Испитаници који се од раније лече бронходилататорима због АА, били изложени дуванском диму сат времена пре процене плућне функције, имали обилни оброк два сата

пре процене плућне функције или имали интензивну физичку активност најмање пола сата пре извођења исте.

- Деца са симптомима и знацима AR а код којих се дијагноза AR не може поставити услед немогућности извођења кожног „прик“ тестирања (присуство акутног кожног обољење и/или промена на кожи).
- Деца са симптомима и знацима акутне респираторне инфекције горњих/или доњих дисајних путева последњих месец дана.
- Испитаници који нису пристали (није добијена сагласност родитеља/старатеља) на алерголошко тестирање а имају симптоме и/или знаке AR.
- Испитаници који нису пристали (није добијена сагласност родитеља/старатеља) на узорковање носног секрета.
- Узорци носног секрета јатрогено контаминирани примесима крви услед оштећења слузокоже при узорковању.
- Некомплетно испуњавање упитника.
- Испитаници млађи од 12 и старији од 17 година.

СТАТИСТИЧКЕ МЕТОДЕ КОЈЕ ЋЕ СЕ КОРИСТИТИ:

Статистичка анализа

У раду ће се користити методе дескриптивне и аналитичке статистике. Од метода дескриптивне статистике користиће се мере централне тенденције и мере варијабилитета и то: аритметичка средина са стандардном девијацијом, медијана, минималне и максималне вриједности, релативни бројеви за категоријске варијабле. Од метода аналитичке статистике користиће се методе за процену значајности разлике и то: Студент-ов т тест за везане узорке, нумеричка једнофакторска анализа варијансе (ANOVA). Од непараметријских тестова за процену разлике међу групама користиће се Хи квадрат, Фишеров и Крускал- Волис тест. За статистичку обраду података користиће се програмски пакет SPSS верзија 21.0 (Statistical Package for Social Sciences SPSS 21.0 Inc, USA).

12. Очекиване резултате докторске дисертације

Резултати нашег истраживања послужиће за боље разумевање механизма који покрећу локалну продукцију цитокина, а подаци добијени анализом општих и специфичног упитника за квалитет живота особа с AR послужиће за израду Водича за превенцију AR намењеног лекарима у примарној здравственој заштити. Стога резултати ове студије могу имати и практичну примену у виду помоћи у лечењу деце оболеле од алергијског и

неалергијског ринитиса, као и превенцији настанка коморбидитета.

13. Процјена потребног времена израде дисертације, мјесто истраживања

Студија је планирана као иницијална студија пресека током које ће се спровести клиничко, епидемиолошко и лабораторијско истраживање. Финално ће у студију бити укључено око 300 деце, школског узраста од 12-17 година, на територији општине Фоча. Клинички део нашег истраживања спровешће се у Универзитетској болници у Фочи, док ће се лабораторијски део истраживања спровести у Центру за биомедицинске науке, у лабораторији за имунологију и биологију ћелије на Медицинском факултету у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву (одређивање концентрације цитокина) и у Биохемијској лабораторији Универзитетске болнице Фоча (одређивање присуства еозинофила у носу). Оквирни период у коме ће се обавити наведено истраживање је годину дана (12 месеци).

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ³

1. Име наставника предложеног за ментора, звање, институција у којој је стекао највише звање, ужа научна област

Проф. др Ненад Арсовић, редовни професор, УНО Оториноларингологија са максилофацијалном хирургијом, Медицински факултет Београд, ментор.

2. Најмање 5 научних радова – библиографских јединица које се односе на тему докторске дисертације(за ментора)⁴,

1. Имена осталих чланова комисије, звања, институције у којој су стекли највиша звања и ужа научна област

- Проф.др Дејан Бокоњић, редовни професор, УНО Педијатрија, Медицински факултет Фоча, коментор и председник Комисије;

- Доц.др Зоран Дудварски, доцент, УНО Оториноларингологија са максилофацијалном

³Састав комисије са назнаком имена и презимена ментора и осталихчланова комисије, звања, назив научне и уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета/ установе у којој је члан комисије запослен.Чланови комисије који нису у радном односу на Универзитета у Источном Сарајеву и не држе наставу по било коме основу на универзитету, достављају фотокопију свога избора у звање, научну, односно ужу научну област.

⁴Ментор има објављене радове (најмање 5) из научне области из које се ради докторат.Достављају се фотокопије радова.

хирургијом, Медицински факултет Београд, члан Комисије;

- Доц.др Бојан Јоксимовић, доцент, УНО Физиологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије.

4. Најмање 3 научна рада - библиографске јединице које се односе на тему докторске дисертације(за чланове комисије) ⁵

Проф. др Ненад Арсовић, редовни професор, ужа научна област Оториноларингологија са максилофацијалном хирургијом, Медицински факултет Београд, ментор:

1. **Arsovic N**, Radivojevic N, Jesic S, Babac S, Cvorovic L, Dudvarski Z. Malignant Otitis Externa: Causes for Various Treatment Responses. J Int Adv Otol. 2020 Apr;16(1):98-103.
2. Čvorović L, Trivić A, Dudvarski Z, Jotić A, Folić M, **Arsović N**, Bukumirić Z, Grgurević U, Vojvodić D, Perić A. Is otitis media with effusion associated with Samter's triad a new nosological entity? A preliminary report on inflammatory mediator production. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Aug 12.
3. Bukurov B, **Arsovic N**, Grujicic SS, Haggard M, Spencer H, Marinkovic JE. Psychometric characteristics of the chronic Otitis media questionnaire 12 (COMQ - 12): stability of factor structure and replicability shown by the Serbian version. Health Qual Life Outcomes. 2017 Oct 23;15(1):207.
4. Cvorovic LJ, Jovanovic MB, Milutinovic Z, **Arsovic N**, Djerić D. Randomized prospective trial of hyperbaric oxygen therapy and intratympanic corticosteroid injection as alvage treatment of sudden sensorineural hearing loss. Otol Neurotol 2013; 34(6):1021-6
5. Djukic V, Dudvarski Z, **Arsovic N**, Dimitrijevic M, Janosevic L. Clinical outcomes and quality of life in patients with nasal polyposis after functional endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol 2015; 272(1):83-9

Проф. др Дејан Боконић, УНО Педијатрија, Медицински факултет Фоча, коментор и председник Комисије:

1. **Bokonjic D**, Vucevic D, Minic P, Vasilijic S, Mihajlovic D, Tomic S, Savic N, Popovic S, Colic M. Ligation of Toll-like receptors modify function of granulocytes in children

⁵ Чланови комисије достављају фотокопије радова.

suffering from cystic fibrosis. CIPP 2013. Pediatric respiratory reviews. Vol 14, supl.2. pg.71. ISSN 1526-0542 Valencia.

2. Ismaili B, **Bokonjic D**. Short-term low-level laser therapy attenuates inflammation and production of interleukin -1, but elevates the level of matrix metalloproteinase 9 in chronic periodontitis. Journal of International Dental and Medical Research. 2014. Vol. 7. (1) 1-7. ISSN 1309-100X.
3. Mladenovic I, Krunic J, Supic G, Kozomara R, **Bokonjic D**, Stojanovic N, Magic Z. Pulp Sensitivity: Influence of Sex, Psychosocial Variables, COMT Gene, and Chronic Facial Pain. J Endod. 2018 May;44(5):717-721.e1.

Доц. др Зоран Дудварски, доцент, УНО Оториноларингологија са максилофацијалном хирургијом, Медицински факултет Београд, члан Комисије:

1. Dimitrijevic MV, Sopta J, Ivisevic TB, **Dudvarski Z**. Chondroma of the Tongue. J Craniofac Surg. 2019 Jun;30(4):e315-e317.
2. Dimitrijević MV, Arsović NA, **Dudvarski ZR**, Boričić IV. Giant destructive sinonasal polyposis. Srp Arh Celok Lek. 2015;143(3-4):186-9
3. Nesic V, Djordjevic V, Tomic-Spiric V, **Dudvarski Z**, Soldatovic I, Arsovic N. Measuring nasal nitric oxide in allergic rhinitis patients (Review). Journal Of Laryngology and Otology, 2016

Доц. др Бојан Јоксимовић, доцент, УНО Физиологија, Медицински факултет Фоча, члан Комисије:

1. Sergej Tomić, **Bojan Joksimović**, Marina Bekić, Miloš Vasiljević, Marijana Milanović, Miodrag Čolić, Dragana B Vučević (2019). *Prostaglandin-E2 Potentiates the Suppressive Functions of Human Mononuclear Myeloid-Derived Suppressor Cells and Increases Their Capacity to Expand IL-10-Producing Regulatory T Cell Subsets*. Front. Immunol. 10:475. doi: 10.3389/fimmu.2019.00475 (IF: 5.511).
2. Radic I, Mijovic M, Tatalovic N, Mitic M, Lukic V, **Joksimovic B**, et al. Protective effects of whey on rat liver damage induced by chronic alcohol intake. Human & experimental toxicology. 2019:0960327119829518. (IF: 1.840).
3. Ruzica Lukic, Maja Cupic, Nevena Gajovic, Milena Jurisevic, Zeljko Mijailovic, Bojana

Davidovic, Bojan Kujundzic, Bojan Joksimovic, Nebojsa Arsenijevic, Ivan Jovanovic. Increased systemic sST2 in patients with end stage renal disease contributes to milder liver damage during HCV infection. The Journal of Infection in Developing Countries 14 (05), 519-526, 2020. (Impakt faktor: 1.353). Indeksiran u bazama: Scopus and Thomson Reuters.

ПОДАЦИ О ПРИЈАВЉИВАЊУ-НЕПРИЈАВЉИВАЊУ ТЕЗЕ

1. Изјава⁶ да ли је пријављивана теза под истим називом на другој високошколској институцији

Кандидат др Љиљана Крсмановић није пријављивала докторску дисертацију под насловом: „**Повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике, коморбидитетима и квалитетом живота код адолесцената са алергијским ринитисом,**„ ни у једној другој високошколској институцији.

ЗАКЉУЧАК

Предложена Комисија је анализирао стручне и научне карактеристике кандидата, као и научну заснованост теме за израду докторске дисертације и донијела следећи закључак:

Кандидат, асистент др Љиљана Крсмановић, испуњава услове да се може бавити научно-истраживачким радом, а предложена тема у потпуности оправдава све елементе потребне за научно-истраживачки рад, те у складу са тим Комисија предлаже Наставно–научном већу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву да прихвати предлог пројекта докторске дисертације под називом: "**Повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике, коморбидитетима и квалитетом живота код адолесцената са алергијским ринитисом**".

Место: Фоча

Датум:08.03.2021. год.

⁶ Уз захтјев за пријаву и одобрење теме дужни кандидат доставља потписану изјаву