

Одлуком Наставно-научног вијећа Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, број 01-3-130 од 20.02.2024 .године, именована је Комисија за оцену и одбрану урађене докторске дисертације кандидата др Љиљане Крсмановић 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)¹ у следећем саставу:

1. Проф. др Владимир Нешић, редовни професор, ужа научна област Оториноларингологија, Медицински факултет, Универзитета у Београду, председник и члан Комисије
2. Проф. др Дејан Бокоњић, редовни професор, ужа научна област Педијатрија Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, коментор и члан Комисије
3. Проф. др Зоран Дудварски, редовни професор, ужа научна област Оториноларингологија, Медицински факултет, Универзитета у Београду, члан Комисије
4. Доц. др Синиша Шолаја, доцент, ужа научна област Оториноларингологија са маскилофацијалном хирургијом, Аудиологијом и Фонијатријом, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије
5. Доц. др Бојан Јоксимовић, доцент, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

Комисија је прегледала и оценила докторску дисертацију и о томе подноси Наставно-научном већу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву следећи

ИЗВЈЕШТАЈ **о оцјени урађене докторске дисертације**

- | |
|--|
| 1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области |
|--|

Урађена докторска дисертација, којом је испитивана повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике, коморбидитетима и квалитетом живота код адолесцената са алергијским ринитисом обрађује проблематику која прати савремене научне аспекте од великог значаја за свакодневну клиничку праксу. Актуелност самог истраживања огледа се у чињеници да смо препознали тежину проблема са којим се сусрећемо у свакодневном раду са пацијентом, како у сврху раног откривања алергијског ринитиса и правовремене дијагнозе, тако и у развијању добре клиничке праксе и адекватног лечења, те превенцији настанка коморбититета. Квалитет живота адолесцената оболелих од алергијског ринитиса, повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике и коморбидитетима је проблем који није довољно истражен. Иако постоје опречна мишљења у вези појединих цитокина и њиховој улози у патогенези алергијског ринитиса, нема довољно података о њиховој повезаности са тежином болести и потенцијалним функционалним импликацијама у педијатријској популацији. Алергијски ринитис је и даље болест којој се, према литератури, не придаје довољан значај, неадекватно се дијагностикује и не лечи благовремено, што може утицати на квалитет живота ученика и њихову радну активност. Упркос томе што се не сматра “по живот опасном” болешћу, алергијски ринитис и последични коморбидитети узрокују функционалне проблеме (физичке, емоционалне, социјалне и професионалне) који се током дужег времена и присуства болести погршавају. Потенцијални ефекти су широки. Повезани су са импулсивношћу и непажњом, што се види из поремећаја пажње/хиперактивности и заузврат могу довести до погоршања умора, раздражљивости и квалитета сна те негативно утицати на когнитивне функције, друштвено понашање и школске перформансе. Основна питања у вези са преваленцијом болести на нашим просторима, као и утицају алергијског ринитиса на физичку и менталну компоненту квалитета живота су тренутно непознати и треба их истражити да би се проценило у којој мери алергијски ринитис утиче на ограничавање свакодневних активности и разумели трендови у контроли симптома и лечењу. То намеће потребу да се са раном дијагнозом и лечењем алергијског ринитиса утиче на настанак коморбидитета и побољша квалитет живота. Тренутна сазнања о превенцији алергијског ринитиса и алергијских болести дисајних путева уопште (нарочито примарне мере превенције) су ограничена. Доказано је једино да избегавање излагању дуванском диму, подстицајем родитеља на трајни престанак пушења, може смањити инциденцу обољења. О другим факторима животне средине и њиховом утицају на алергије постоје ограничена или контраверзна мишљења. Рана интервенција је кључна за уклањање или умањење неповољних утицаја алергијског ринитиса на развој детета. Постоји глобална потреба за применама мера превенције усмерених ка епидемијама хроничних алергијских респираторних болести као и спровођење студија о

⁴Комисија има најмање три члана од којих најмање један није у радном односу на Универзитету

2. Оцјену да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Урађена докторска дисертација представља оригинално научно дело, а кандидат је одабрао оригинални приступ у истраживању. Испитивањем нивоа цитокина анализом бриса носног секрета уочена је веома значајна повезаност са тежином клиничке слике, коморбидитетим и квалитетом живота адолесцената оболелих од алергијског ринитиса. У нашем истраживању коришћен је имунофлуоресцентни тест заснован на проточној цитометрији како би се детектовали нивои хуманих цитокина у назалном секрету испитаника, укључујући IL-1 β , IFN- α 2, IFN- γ , TNF- α , MCP-1 (CCL2), IL-6, IL-8 (CXCL8), IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23 и IL-33 код адолесцената са алергијским ринитисом различите тежине болести. Кандидаткиња је самостално упоредила добијене резултате и тиме утврдила да адолесценти са овим обољењем имају значајно више концентрације проинфламаторних цитокина, укључујући IL-1 β , IL17-A и IL-18, у поређењу са контролном групом адолесцената, док су вредности IL-6 и IL-8 биле значајно веће код групе са алергисјим ринитисом у односу на неалергијски и контролну групу испитаника. Овим истраживањем је по први пут доказано да су поједини цитокини (нарочито IL-1 β и IL-6) повезани са нижим квалитетом живота адолесцената са алергијским ринитисом. Наше истраживање је открило да је од 133 адолесцената, њих 55 (41,4%) имало алергисјки ринитис, док је четвртина имала неалергијски (25,6%). Група испитаника са алергијским ринитисом имала је значајно чешће појављивање тешког облика клиничких манифестација и укупну појаву коморбидитета, попут синуситиса, астме, атопијског дерматитиса и коњунктивитиса, у поређењу са групом адолесцената са неалергијским ринитисом и контролном групом испитаника. Оваква испитивања до сада нису публикована што ову дисертацију чини потпуно оригиналном.

3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

Кандидаткиња је током спроведеног истраживања добила значајне оригиналне резултате, и самим тим добијени резултати представљају новину у испитиваној области. Захваљујући чврстим претпоставкама у постављеној хипотези, темељном приступу научном проблему и јасно дефинисаним циљевима истраживање је обухватило 133 адолесцента територије општине Фоча, од чега је 72 било женског пола, а 61 мушког пола. Испитаници су након дијагностикованог алергисјког ринитиса по стандардизованом протоколу подељени у 3 групе, група са алергијским и неалергијским ринитисом, као и контролну групу здравих испитаника. Адолесценти са алергијским ринитисом суочавају се са низом проблема који могу смањити квалитет живота. Осим практичних проблема који се јављају и код одраслих, као што су потреба да често дирају нос и очи, често цурење носа, ношење марамица и узимање лекова, адолесценти могу имати и друге ограничавајуће факторе. На пример, адолесценти могу имати потешкоћа у школи због проблема са учењем или не могу учествовати у активностима са пријатељима и породицом, укључујући играње спортова на трави или одлазак на камповање, што може изазвати алергијске реакције. Осим тога, адолесценти који нису у могућности да се правилно интегришу са својим вршњацима могу имати емоционалне сметње и осећања изолације, што може довести до фрустрације, очаја и беса. Ово је посебно важно у популацији адолесцената који се налазе на прелазном периоду из дечијег у одрасло доба у коме долази до великог броја телесних, менталних и социјалних промена које се дешавају након одвајања од контроле родитеља/старатеља. Ови резултати истичу колико је важно правилно дијагностиковати и лечити алергијски ринитис како би се спречило додатно погоршање квалитета живота успоравањем појаве и смањењем озбиљности коморбидитета. У нашем истраживању, уочили смо значајно лошији општи квалитет живота (укупни и доменски резултати EQ-5D-3L) и специфичан квалитет живота адолесцената са ринокоњунктивитисом (укупни и доменски резултати AdolRQLQ) код адолесцената са алергијским ринитисом у поређењу са адолесцентима са неалергијским ринитисом и контролном групом. Наши испитаници са алергијским ринитисом били су значајно ограничени у покретљивости и свакодневним активностима, а чешће су имали проблема у вези са болом/нелагодношћу и анксиозношћу/депресијом у поређењу са адолесцентима са неалергијским ринитисом. Осим тога, упитник AdolRQLQ је показао да су практични проблеми, назални симптоми и очни симптоми, као и емоционални/ментални проблеми били значајно израженији у групи са алергисјким ринитисом у поређењу са групом са неалергијским и контролном групом. Једна проспективна шпанска студија испитивала је квалитет живота код адолесцената (узраста од 12 до 17 година) са алергисјким ринитисом користећи исти инструмент (AdolRQLQ). Пре почетка истраживања адолесценти су морали бити претходно дијагностиковани са алергисјким ринитисом.

4. Оцјену о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему (по поглављима)²

Кандидаткиња је у потпуности испоштовала план и програм рада на дисертацији.

Увод

У поглављу Увод кандидаткиња даје приказ досадашњих сазнања из литературе која су непосредно везана за предмет докторске дисертације. На тај начин презентовала је значај здравствени социо-економски проблем и упознала са преваленцом и инциденцом алергијског ринитиса, као и оптерећеношћу опште популације у свету и код нас овом болести, те утицајем на квалитет живота, развијанјем бројних коморбидтета у раном детињству и лоше радне перформансе. Надаље, приказала је досадашња сазнања о недостатку формулисаних Водича за превенцију алергиског ринитиса намењеног лекарима у примарној здравственој заштити, навела новине у класификацији болести које ће у будућности омогућити индивидуализацију у приступу и лечењу пацијената, те дала јасан увид у подцењеност овог здравственог проблема у погледу тежине клиничке слике и коморбидтета и последичног лошег квалитета живота.

Циљеви

Циљеви истраживања су јасно постављени и усаглашени са хипотезама.

Материјал и метод истраживања

Кандидаткиња је јасно указала на материјал и научни метод истраживања у свом раду, веома прецизно су дефинисани критеријуми за укључивање и искључивање из студије, као и статистичке методе за обраду података.

Резултати

Резултати су јасно приказани у виду табела и графикана, правилно су анализирани статистичким методама обраде података, и адекватно и јасно су интерпретирани.

Дискусија

Резултати истраживања су поређени са истраживањима у свету и код нас.

²Испуњеност обима и квалитета у односу на пријављену тему, нарочито, треба да садржи: аналитички и системски прилаз у оцјењивању истраживачког постављеног предмета, циља и задатака у истраживању; испуњеност научног прилазу доказивања тврдњи или претпоставки у хипотезама, са обрадом података

Закључци

Закључци су јасно формулисани и дефинисани на основу одговора приликом постављених питања у циљевима истраживања.

Литература

Од укупно 234 цитираних библиографских јединица из ове области, са преко 90% не старијих од пет година, које су цитиране у раду ова докторска теза рефлектује призму научних података за разумевање проблематике која је детаљно анализирана и приказана добијеним резултатим.

Докторска дисертација је и по обиму и по квалитету у потпуности испунила циљеве и задатке постављене у пријави дисертације.

5. Научне резултате докторске дисертације

У овој дисертацији се по први пут указује на повезаност нивоа цитокина са тежином клиничке слике алергијског ринитиса, коморбидитетама и квалитетом живота адолесцената. Резултати ових истраживања представљају оригиналан допринос науци и струци и отварају нове видике за будућа истраживања у оквиру већих циљаних студија која су неопходна како би се темељно разумели механизми који стоје иза повећања нивоа цитокина у назалном секрету, али исто тако и за примену добијених резултата у клиничкој пракси и унапређењеу квалитета живота уопште.

6. Примјењивост и корисност резултата у теорији и пракси³

Предложена студија је обрадила јенду од светски актуелних научних тема. Дугорочни и лако доступни биомаркери могу олакшати усклађивање пацијената са најсавременијим терапијским модалитетима попут антицитокинских антитела. Проналажење одређених ендотипова међу клинички сличним фенотиповима може довести до фокусиранијег, прилагођеног третмана који је користан за пацијента, посебно у погледу побољшања квалитета живота. С обзиром на то да је ово први пут да су инфламаторни цитокини у назалној слузокожи повезани са квалитетом живота код адолесцената са алергијским ринитисом, позитивни резултати требају служити само као полазна тачка за додатна потврђујућа истраживања. Актуелност истраживања, као и клинички и практични значај овог истраживања проистиче из чињенице да смо свесни важности откривања патофизиолошких механизма утицаја појединих цитокина на инфламаторни процес у развоју алергијског ринитиса, како у сврху раног откривања болести и превенцији настанка коморбидитета, тако и развијања добре клиничке праксе. Израда Водича за превенцију алергијског ринитиса намењеног лекарима у примарној здравственој заштити у многоме би олакшала свакодневни рад са пацијентима.

³Истаћи посебно примјенљивост и корисност у односу на постојећа рејешења теорије и праксе

7. Начин презентирања резултата научној јавности⁴

С обзиром да ова дисертација има несумњив квалитет, тренд и актуелност, др Љиљана Крсмановић је публиковала и презентовала научној и широј јавности део резултата своје докторске дисертације у часопису *Biomedicines* са IF.4,7:

Lj. Krsmanović, N. Arsović, D. Bokonjić, V. Nešić, Z. Dudvarski, D. Pavlović, M. Dubravac Tanasković, S. Ristić, N. Elez-Burnjaković, R. Balaban, B. Ćurčić, R. Ivanović, N. Vuković, M. Vuković, M. Plić and Bojan Joksimović. ***The Impact of Cytokines on Health-Related Quality of Life in Adolescents with Allergic Rhinitis***, *Biomedicines* 2024, 12, 428. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12020428>

8. ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ⁵

На основу темељне анализе докторске дисертације под називом „**Повезаност нивоа цитокина у носном секрету са тежином клиничке слике, коморбидитетима и квалитетом живота код адолесцената са алергијским ринитисом**” Комисија је једногласно закључила да је кандидат изабрао актуелну и оригиналну тему истраживања коју је спровео поштујући све принципе добре клиничке праксе, научног рада и користећи савремене методе испитивања и анализе резултата. Добијени резултати представљају велики допринос савременој медицинској науци, у сврху раног откривања алергијског ринитиса, благовременог лечња, индивидуализацији приступа пацијенти и превенцији настанка коморбидитета чиме значајно доприноси побољшању квалитета живота

На основу наведеног, Комисија са задовољством предлаже Научно-наставном вијећу Медицинског факултета у Фочи, Универзитета у Источном Сарајеву, да прихвати извештај о урађеној докторској дисертацији др Љиљане Крсмановић у поступку стицања звања доктора биомедицинских наука. и одобри њену јавну одбрану.

Место: Фоча

Датум: 22.02.2024. год.

⁴ Наводе се радови докторанта у зборницима и часописима у којима су објављени (истраживачки проблеми и резултати предмета истраживања докторске дисертације)

⁵ У закључку се, поред осталог, наводи и назив квалификације коју докторант стиче одбраном тезе.

Комисија:

1. Проф. др Владимир Нешић, редовни професор, ужа научна област Оториноларингологија, Медицински факултет, Универзитета у Београду, председник и члан Комисије

2. Проф. др Дејан Бокоњић, редовни професор, ужа научна област Педијатрија Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, коментор и члан Комисије

3. Проф. др Зоран Дудварски, редовни професор, ужа научна област Оториноларингологија, Медицински факултет, Универзитета у Београду, члан Комисије

4. Доц. др Сениша Шолаја, доцент, ужа научна област Оториноларингологија са маскилофацијалном хирургијом, Аудиологијом и Фонијатријом, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије

5. Доц. др Бојан Јоксимовић, доцент, ужа научна област Физиологија, Медицински факултет Фоча, Универзитет у Источном Сарајеву, члан Комисије.

Издвојено мишљење⁶:

1. _____, у звању _____ (НО _____, УНО

_____, Универзитет _____,

Факултет _____ у _____, члан Комисије;

⁶Чланови комисије који се не слажу са мишљењем већине чланова комисије, обавезни су да у извештај унесу издовојено мишљење са образложењем разлога због се не слажу са мишљењем већине чланова комисије