

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

КРАГУЈЕВАЦ

Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу, број 01-7479/3-3 од 10.10.2012.године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидаткиње др Тијане Релић, под називом: „**Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију**”.

Чланови комисије су:

1. **Проф. др Предраг Минић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, председник
2. **Проф. др Милена Илић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Епидемиологија, члан
3. **Доц. Др Гордана Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан

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

ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ НАУЧНЕ ЗАСНОВАНОСТИ ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Кандидаткиња, др **Тијана Релић**, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 Кратка биографија кандидата

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.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов:

" Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију"

Предмет:

Ова студија ће се бавити утврђивањем серумских показатеља за инфекцију респираторним синцицијалним вирусом (РСВ) и атопију у најранијем узрасту, као детерминанти ризика за појаву хиперреактивности бронхијалног стабла, дефинисањем група деце са великим ризиком за развој астме, као и планирањем циљаних истраживања у области патоимунолошких механизма настанка хроничних респираторних болести у дечијем узрасту.

Хипотезе:

1. Очекује се позитивни налаз специфичних IgA и/или IgG антитела према РСВ код 40% деце у првој и 80-90% деце у другој години живота, при чему би деца најчешће испољавала рецидивантне болести горњих дисајних путева док би у испољеним болестима доњих дисајних путева, приближно једнако биле заступљене акутне и хроничне болести.
2. Групе РСВ серопозитивне деце у ризику за испољавање хроничних бронхијалних болести на нашем поднебљу су: друга година живота, рођење у пролеће и лето, живот у граду, деца на вештачкој исхрани и позитивна породична анамнеза на алергијске болести.

3. Предикторни фактори за настанак хиперреактивности бронхијалног стабла код РСВ серопозитивне деце су атопија и пол.
4. У групи деце са хиперреактивним бронхијалним стаблом деца са атопијом су чешће РСВ серопозитивна и имају више концентрације IgA и IgG антитела у односу на децу без атопије.
5. У групи деце са атопијом хиперреактивност бронхијалног стабла испољиће само деца која су имала РСВ инфекцију, док деца атопичари без РСВ инфекције не испољавају клинички фенотип хиперреактивности бронхијалног стабла.

2.3 Подобност кандидата

Кандидаткиња је објавила један рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор, чиме је испунила услов за пријаву докторске тезе:

Relić T, Ilić N, Đokić D, Kostić G, et al. RSV infekcija kod dece uzrasta do dve godine. Med. čas. 2011; 45(3): 9-15.

М52 – 1,5 бодова

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Респираторни синцицијални вирус (РСВ) се сматра најзначајнијим узрочником респираторних болести код деце у најранијем узрасту. Први подаци о учесталости РСВ инфекција доњих дисајних путева на глобалном нивоу, код деце узраста до 5 година, објављени су тек 2010. године, а у многим земљама у развоју, као и у појединим регионима развијених земаља, још увек недостају прецизни подаци о морбидитету и морталитету болести доњих дисајних путева изазваних вирусима, код мале деце.

РСВ инфекција је узрочник 22% акутних болести доњих дисајних путева на глобалном нивоу. Доминантну клиничку манифестацију РСВ инфекције представља појава бронхиолитиса, као и висока учесталост упале плућа код деце узраста до две године (12,5/100 деце годишње). Низ ретроспективних и проспективних студија указује да РСВ инфекција сама по себи може бити детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла, те се РСВ бронхиолитис у раном детињству сматра фактором ризика за појаву рекурентног визинга и астме. Буш и сарадници сматрају да би ризични период за настанак

ремоделовања дисајних путева као патолошког основа астме, могла бити друга година живота. Серолошке студије су показале да су антитела према РСВ присутна код 30-50% деце током прве године живота, а код све деце до краја друге, односно треће године живота, због чега овај узраст представља ризични период за синергистичко деловање инфекције и атопије као фактора ризика за појаву астме.

Актуелна истраживања развоја хроничних респираторних болести у дечијем узрасту односе се на генетску предиспозицију, интерреакцију фактора окружења и измењен имунски одговор на инфекцију. Узрочна повезаност РСВ инфекције (фактор окружења) и атопије (генетска предиспозиција) у настанку хиперреактивности бронхијалног стабла и астме у раном узрасту ипак није разјашњена. За испољавање тежих болести доњих дисајних путева у току РСВ инфекције, као фактор ризика, наводи се Th2 одговор (доминантни имунски одговор у атопији), али и мали калибар дисајних путева и незрели имунски одговор у раном детињству. РСВ бронхиолитис се у неким студијама повезује са постојањем атопије у породици и каснијом сензибилизацијом на инхалаторне алергене, док се у другим ова повезаност негира. Удруженост позитивне породичне анамнезе за атопију и понављање болести доњих дисајних путева у раном детињству корелира са развојем дечије астме. Постоје мишљења да тежа РСВ инфекција у раном детињству може бити маркер генетске предиспозиције за каснију појаву астме. Међутим, није разјашњено да ли РСВ има узрочну улогу у настанку бронхијалне хиперреактивности или је само доприносио фактор појаве рецидивантних визинга код деце која имају генетску предиспозицију за хроничну обструктивну респираторну болест. Норвешки аутори су утврдили да астма настала после тешког бронхиолитиса у раном детињству није повезана са атопијом, што је у супротности са традиционалним ставом да је атопија детерминишући фактор појаве дечије астме, обзиром да је у овом узрасту астма у 90% случајева алергијска. Са друге стране, показано је да сам респираторни синцицијални вирус утиче на стимулацију Th2 имунског одговора, продукцију имуносупресорних цитокина од стране неутрофила (IL10, TGF beta) и супресију активације цитотоксичних Т лимфоцита, што може бити окидач развоја критичног патоимунолошког механизма настанка хиперреактивности бронхијалног стабла код деце са атопијском конституцијом, без обзира на локализацију и тежину РСВ инфекције.

2.5 Значај и циљ истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви:

1. Утврдити карактеристике РСВ инфекције код деце узраста до 2 године у Шумадијском региону
2. Утврдити повезаност РСВ инфекције и атопије у настанку хиперреактивности бронхијалног стабла (БХР) код деце узраста до 2 године

Значај:

Истраживање ће донети прве податке о морбидитету РСВ инфекција у нашој земљи код деце узраста до две године на репрезентативном узорку. За разлику од досадашњих студија утицаја вирусних инфекција и атопије на појаву хроничних болести доњих дисајних путева код деце, дизајном ове студије били би превазиђени проблеми проистекли из селективног укључивања хоспитализоване деце са РСВ инфекцијом, док би атопија у овом узрасту била дијагностикована *in vitro* мултитестом за одређивање специфичних *IgE* антитела на нутритивне и на инхалаторне алергене, што би значајно дало допринос добијању прецизнијих података и повећало валидност истраживања. Због свега наведеног, епидемиолошко истраживање које би омогућило рано препознавање деце са ризиком за развој хроничне респираторне болести, би представљало предуслов за правилно усмерена и сврсисходна истраживања патофизиолошких механизма развоја хроничних респираторних болести током најранијег детињства.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Позитивни налаз специфичних *IgA* и/или *IgG* антитела према РСВ код деце у првој, односно другој години живота одговара налазу сероепидемиолошких студија широм света. Пошто овај узраст представља ризични период за синергистичко деловање инфекције и атопије као фактора ризика за појаву астме, постојала би могућност утврђивања *cut off* вредности концентрације РСВ *IgA* и *IgG* као маркера појаве рецидивирања акутних и постојања хроничних болести бронхијалног стабла. У групи деце са хиперреактивним бронхијалним стаблом, очекује се да су деца са атопијом чешће РСВ серопозитивна и да имају више концентрације *IgA* и *IgG* антитела у односу на децу без

атопије. Овакви налази би указали да код деце која развијају хиперреактивност бронхијалног стабла и имају атопију постоји већа склоност ка болестима доњих дисајних путева изазваних РСВ вирусом. У вези са тим, деца са атопијом могла би бити и циљна група за примену пасивне имунизације против ове вирусне инфекције у циљу превенције каснијег развоја астме.

2.7 Методе истраживања

Врста студије - Истраживање представља клиничку опсервациону студију у кохорти деце узраста од 5-24 месеца са територије града Крагујевца и околине.

Испитивана популација и узорковање - У истраживање се укључују здрава деца узраста од пет до двадесет четири месеца са територије града Крагујевца и околине. Испитивану групу чиниће РСВ серопозитивна деца, а контролну РСВ серонегативна деца. Болести доњих дисајних путева груписане су на упале плућа, акутне бронхијалне болести (J20 - Bronchitis acuta и J21 - Bronchiolitis acuta) и хроничне бронхијалне болести (J44-Morbus pulmonis obstructivus chronicus alius и J45-Asthma bronchiale). Хиперреактивност бронхијалног стабла (БХР) дефинисана је као постојање хроничне бронхијалне болести (J44 или J45) и/или три и више првих куративних прегледа под дијагнозом акутне бронхијалне болести (J20 или J21) унутар једне године. У групу деце са атопијом биће сврстана деца код којих су доказане алергијске болести посредоване *IgE* антителима, детекцијом специфичних *IgE* антитела на протеине: беланца, крављег млека, кикирикија, рачића, длаке мачке и пса, гриње, полена сребрне брезе, мачијег репка, амброзије и коприве. У групу деце без атопије биће сврстана деца код којих ова антитела нису доказана. Венска крв узима се деци у јутарњим часовима, након 2 сата се центрифугира, а серум се чува на -75°C до извођења теста.

Утврђивање присуства антитела према РСВ - Присуство *IgG* и *IgA* антитела према РСВ у серуму деце биће одређивано квантитативним имуноензимским тестом (*Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA*) (*SERION ELISA classic, Institut Virion/Serion GmbH, Würzburg, Germany*), а концентрације ће бити аутоматски израчунате на основу вредности оптичке густине применом софтверског програма *SERION easy base 4PL-Softwarey evaluate*.

Утврђивање атопије - Концентрације специфичних *IgE* (*Phadiatop infant*) антитела на протеине биће одређиване *in vitro* имунофлуоресцентном техником (Fluorescent Immunassay) на *Immunocap-100* апарату (*Phadia AB, Uppsala, Sweden*).

Снага студије и статистичка обрада података

На основу тестова који захтевају већи узорак, утврђена је величина испитиване групе од 160 испитаника и то у испитиваној групи број испитаника за једно обележје (нпр. присуство антитела према РСВ) потребно је 34 деце, док је у групама које подразумевају два обележја повезана великим утицајем (нпр присуство антитела према РСВ и бронхијалне хиперреактивности) минимални број потребних испитаника 12.

За статистичку обраду добијених резултата ће се користити комерцијални програмски пакет *SPSS 13.0 for Windows*. Подаци о РСВ серопозитивности описаће се дескриптивним статистичким параметрима и учесталашћу испитаника са и без РСВ серопозитивности у категоријама индивидуалних обележја (пол, узраст, телесна маса на рођењу, тип порођаја), социо-демографских (место живљења, изложеност дуванском диму), као и обележја начина исхране (природна исхрана, дужина дојења), здравственог стања (атопија, болести горњих и доњих дисајних путева, акутне, хроничне болести бронхијалног стабла, бронхијалне хиперреактивности и упале плућа).

За испитивање зависности категоријских променљивих биће коришћен χ^2 тест. За утврђивање повезаности између варијабли биће коришћен тест корелације у зависности од нормалности расподеле варијабли. За упоређивање концентрација *IgA*, *IgG* између категорија наведених обележја биће коришћени параметријски *t* тест или непараметријски тестови - Mann Vitney и Kruskal Wallis тест. У анализи главних компонената (*PCA principal component analysis*) утврдиће се факторске компоненте са утицајем на испитивану зависну варијаблу. Логистичком регресијом утврдиће се модели повезаности између зависне варијабле, на једној страни и сетова варијабли (фактора) који су изабрани применом факторске анализе као независних варијабли, док ће линеарном регресијом бити испитан утицај факторских компоненти на концентрацију специфичних *IgA* и *IgG* антитела према РСВ.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да се докаже учесталост налаза *IgA* и/или *IgG* антитела према РСВ код око 40% деце у првој и 80-90% деце у другој години живота. Групе РСВ серопозитивне деце у ризику за испољавање хроничних бронхијалних болести на нашем поднебљу су: друга година живота, рођење у пролеће и лето, живот у граду, деца на вештачкој исхрани и позитивна породична анамнеза на алергијске болести. Атопија и пол детета су претпостављени предикторни фактори за настанак хиперреактивности бронхијалног стабла код РСВ серопозитивне деце. У групи деце са хиперреактивним бронхијалним стаблом, очекује се да су деца са атопијом чешће РСВ серопозитивна и да имају више концентрације *IgA* и *IgG* антитела у односу на децу без атопије. У групи деце са атопијом очекује се да ће хиперреактивност бронхијалног стабла испољити само деца која су имала РСВ инфекцију, док деца атопичари без РСВ инфекције не испољавају клинички фенотип хиперреактивности бронхијалног стабла.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Респираторни синцицијални вирус се сматра најзначајнијим узрочником респираторних болести код деце у најранијем узрасту. Међутим, у многим земљама у развоју, као и у појединим регионима развијених земаља, још увек недостају прецизни подаци о морбидитету и морталитету болести доњих дисајних путева изазваних вирусима код мале деце.

Циљеви овог истраживања су утврђивање ризичних група, предикторних фактора, као и серумских показатеља РСВ инфекције и атопије, у популацији деце узраста до две године на територији Шумадијског округа, као детеминанти ризика за појаву хиперреактивности бронхијалног стабла и каснији развој астме.

Истраживање представља клиничку опсервациону студију у кохорти деце узраста од 5-24 месеца са територије града Крагујевца и околине. Подаци о испитиваним обележјима и стању здравља деце, од рођења до тренутка уласка у студију, биће добијени из анкетног упитника и базе података Дома здравља Крагујевац. Податак о инфекцији РСВ биће добијен на основу резултата серолошких анализа обављених квантитативном *ELISA* методом. У односу на резултате серолошког тестирања испитаници би били

подељени подељени у две групе: групу која је била инфицирана РСВ вирусом и групу која није била инфицирана РСВ вирусом. Хиперреактивност бронхијалног стабла (БХР) је дефинисана као постојање хроничне бронхијалне болести (J44 или J45) и/или три и више првих куративних прегледа под дијагнозом акутне бронхијалне болести (J20 или J21).

Очекује се позитивни налаз специфичних *IgA* и/или *IgG* антитела према РСВ код 40% деце у првој и 80-90% деце у другој години живота. РСВ инфекција је детерминанта развоја хроничних болести дисајних путева у најранијем узрасту. Атопија и пол детета су претпостављени предикторни фактори за настанак хиперреактивности бронхијалног стабла код РСВ серопозитивне деце. У групи деце са хиперреактивним бронхијалним стаблом, очекује се да су деца са атопијом чешће РСВ серопозитивна и да имају више концентрације *IgA* и *IgG* антитела у односу на децу без атопије. У групи деце са атопијом хиперреактивност бронхијалног стабла испољиће само деца која су имала РСВ инфекцију, док деца атопичари без РСВ инфекције не испољавају клинички фенотип хиперреактивности бронхијалног стабла.

2.10. Име ментора

За ментора ове докторске тезе Комисија предлаже Доц. др Гордану Костић доцента Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија. Доц. др Гордана Костић поседује стручне и научне компетенције, које су комплементарне са предметом и методологијом истраживања.

2.11 Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Народно здравље

2.12 Научна област чланова комисије

Проф. др Предраг Минић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, председник

Проф. др Милена Илић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Епидемиологија, члан

Доц. др Гордана Костић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

1. На основу досадашег научног рада и публикованих радова др Тијана Релић испуњава све услове прописане Статутом Факултета медицинских наука, Статутом Универзитета у Крагујевцу и Законом о високом образовању за одобрење теме и израду докторске дисертације;
2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан, методологија је јасна. Ради се о оригиналном научном делу где се анализира инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију;
3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза бити од особитог научног и практичног значаја, да се дефинишу учесталост, клиничке манифестације, ризичне групе и предикторни фактори за РСВ инфекцију као детерминанту развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године, као и повезаност ове инфекције са атопијом.
4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Медицинског факултета у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидаткиње др Тијане Релић под називом „Инфекција респираторним синцицијалним вирусом као детерминанта развоја хиперреактивности бронхијалног стабла код деце узраста до 2 године у односу на атопију" и одобри њену израду.

У Крагујевцу, 26.11.2012. год.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

1. **Проф. др Предраг Минић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Педијатрија, председник
2. **Проф. др Милена Илић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Епидемиологија, члан
3. **Доц. др Гордана Костић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Педијатрија, члан